UNIVERSITÉ DE STRASBOURG ---- FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1941-1942 N° 300

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE ET POUVOIR ROTATOIRE en fonction du PH des Alcaloïdes de la famille de la MORPHINE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Juin 1942
à la FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

PAR

RAGAEY Shafik Wassif
Pharmacien
Diplômé en Microbiologie et Parasitologie

EXAMINATEURS : MM. Ch. LAPP, Professeur, *Président*
P. CORDIER, Professeur, *Juge*
Mme S. LALLEMAND, Agrégée, *Juge*

CLERMONT-FERRAND-PARIS
IMPRIMERIES PAUL VALLIER

1942

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG ---- FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1941-1942 N° 300

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE ET POUVOIR ROTATOIRE en fonction du PH des Alcaloïdes de la famille de la MORPHINE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le . Juin 1942
à la FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

PAR

RAGAEY Shafik Wassif
Pharmacien
Diplômé en Microbiologie et Parasitologie

EXAMINATEURS : MM. Ch. LAPP, Professeur, *Président*
P. CORDIER, Professeur, *Juge*
Mme S. LALLEMAND, Agrégée, *Juge*

CLERMONT-FERRAND-PARIS
IMPRIMERIES PAUL VALLIER
1942

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ✿
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ✿
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ✿, ✿, ✿

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ✿

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ✿	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ✿, ✿	Botanique.
	VOLMAR, ✻, I. ✿	Chimie organique.
	GUILLAUME, ✻, ✿, I. ✿, O. ✿	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ✿	Chimie analytique.
	CORDIER, ✿	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ✿, O. ✿	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ✿

COURS COMPLÉMENTAIRE

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie.
	LAPP	Physique.
	PRÉLOT	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✻, ✿, I. ✿	Chimie pharmaceutique.
Mme	LALLEMAND, ✿	Chimie et Physique.
	JÆGER	Histoire Naturelle.
	LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de ma filiale affection et en gage de ma sincère reconnaissance qui dépassent toutes mes paroles. Je leur dédie ce travail.

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

Avec l'assurance de ma plus profonde affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

En gage d'une amitié profonde et durable,

A Mon Cher Maitre et Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. LAPP

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE PHYSICO-CHIMIE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de ma respectueuse admiration et de ma profonde reconnaissance pour l'attention et les conseils qu'il m'a prodigués avec une extrême bienveillance.

A Mes Juges :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET DE PHARMACIE CHIMIQUE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

Témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

MADAME S. LALLEMAND

AGRÉGÉE
CHEF DE TRAVAUX PRATIQUES
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
CHARGÉE DE COURS DE CRYPTOGAMIE

Hommage de ma très respectueuse estime.

INTRODUCTION

Notre travail a pour but d'étudier d'une manière assez approfondie les spectres d'absorption des alcaloïdes de la famille de la morphine ; et aussi de rechercher leur pouvoir rotatoire. Les mesures de l'absorption ultra-violette et le pouvoir rotatoire seront combinés avec les mesures de pH afin d'étudier les divers états d'ionisation de la molécule de la morphine et des corps de sa famille.

Nous savons qu'il y a parmi les bandes d'absorption ultra-violette une ou plusieurs bandes responsables du pouvoir rotatoire. La formule fondamentale $[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda_0^2}$ due à DRUDE exprime en effet le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$ pour la radiation λ en fonction d'une constante λ_0 en général appartenant à l'ultra-violet, dite : constante de dispersion. Alors, la question peut se poser de savoir si on retrouve en effet λ_0 responsable du pouvoir rotatoire de la famille de la morphine, dans le domaine du proche et du moyen ultra-violet où nous travaillons, c'est-à-dire de 0,200 à 0,500 mμ.

Nous nous sommes servis de nos observations en ce qui concerne l'absorption ultra-violette en fonction du pH pour étudier les divers états des molécules dans les solutions aqueuses. Comme notre étude porte sur la morphine, corps à la fois basique et acide, doué en outre d'importantes propriétés réductrices, il y avait lieu de prévoir d'intéressantes modifications moléculaires selon l'alcalinité ou l'acidité de la solution : c'est effectivement ce que nous avons observé.

Nous avons profité des propriétés réductrices exceptionnelles de la morphine pour la mettre en rapport avec ses produits : 1° d'oxydation : l'oxydimorphine ; 2° de déshydratation : l'apomorphine ; et 3° de substitution : la codéine.

De si nombreux mémoires ont été écrits sur l'absorption ultra-violette des substances organiques, qu'il nous est impossible d'introduire ici, même un simple résumé. On se reportera pour les études générales aux traités spéciaux et en particulier au chapitre rédigé par Mme RAMART-LUCAS dans le tome II du *Traité de Chimie organique* de GRIGNARD.

L'absorption de la lumière ultra-violette a donné lieu à bien des recherches. Cette étude date de la fin du siècle dernier. Les premiers travaux ont été effectués par MASCART, SORET, STOKES, GLADSTONE, etc... Ils sont poursuivis aujourd'hui par un grand nombre de laboratoires : Mme RAMART-LUCAS, BRUSTIER, VLÈS en France, ERRERA en Belgique, BAILLY, STEWART, HARTLEY, LEWIS en Angleterre, etc... sont spécialisés dans ce genre de recherches.

Nous avons divisé notre travail en six parties : dans la première, nous donnons la description de l'appareillage que nous avons employé. Dans la seconde partie, nous étudions l'absorption ultra-violette de la morphine.

Les troisième, quatrième et cinquième parties sont respectivement consacrées à l'oxydimorphine, à l'apomorphine, et à la codéine.

La sixième partie contient nos observations sur le pouvoir rotatoire de toutes ses substances.

Avant d'aborder le détail de nos recherches, qu'il nous soit permis de remercier ici, avec toute notre respectueuse sympathie, notre Maître et Président de thèse, M. le Professeur Charles LAPP, qui nous a accueilli dans son laboratoire avec une paternelle bienveillance. Nous garderons avec gratitude le souvenir de la haute autorité de son enseignement, des directives qu'il nous a données et de la compétence avec laquelle il a orienté et facilité nos travaux.

Emu par tant de cordialité, et incapable d'acquitter envers lui notre dette de reconnaissance, nous tenons cependant à l'assurer de notre entier dévouement et de notre vive admiration.

Nous remercions aussi M. P. CORDIER, Professeur, et Mme S. LALLEMAND, Chargée de Cours, du grand honneur qu'ils nous ont fait en voulant bien accepter de faire partie de notre jury.

Nous sommes heureux également de pouvoir exprimer, ici, notre profonde reconnaissance à tous nos anciens Maîtres pour les intéressantes et savantes leçons que nous avons reçues d'eux.

Tous les appareils de mesure ayant disparu du fait de la guerre, nous avons pu entreprendre nos recherches grâce à l'obligeance de plusieurs professeurs d'autres Universités françaises à qui nous adressons ici nos chaleureux remerciements.

Les produits que nous avons employés ont été gracieusement mis à notre disposition par la Société des Recherches Chimiques et appli-

cations industrielles (1). *Il nous est très agréable d'adresser ici à cette Société nos très vifs remerciements pour sa grande obligeance.*

Nous remercions infiniment nos camarades français pour l'amitié et les témoignages de fraternité qui nous ont unis sur cette terre de France hospitalière. Qu'ils soient sûrs de trouver auprès de nous, en Egypte, l'accueil le plus sincère et le plus cordial.

---

(1) SORCHAP, 8, Impasse des Orteaux, Paris (20e).

PREMIÈRE PARTIE

DESCRIPTION DE L'APPAREILLAGE

CHAPITRE PREMIER

MESURE DE L'ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

L'absorption de la lumière ultra-violette par les substances organiques présente des phénomènes tout à fait remarquables mais fort difficiles à expliquer. Un nombre considérable d'auteurs ont effectué des recherches systématiques, dans le but de mettre en évidence le rôle des groupements chimiques, le rôle des noyaux, le rôle des groupements chromophores. Pour le moment, ces nombreuses recherches constituent un ensemble de documents tout à fait importants mais dont il n'est pas encore possible de tirer des lois simples. Cela tient à ce que la lumière ultra-violette excite dans la molécule des vibrations qui intéressent particulièrement les électrons superficiels des atomes et les électrons de liaison. On comprend que dans ces conditions, le spectre d'absorption ultra-violet est extrêmement compliqué.

Si l'explication théorique est loin d'être possible aujourd'hui, il n'en reste pas moins, qu'au point de vue documentaire la connaissance approfondie des spectres d'absorption ne soit d'un très vif intérêt. Il est possible, en effet, d'en faire des applications pratiques nombreuses : par exemple, on peut se proposer d'employer la technique d'absorption ultra-violette qui est simple et pratique à la recherche, à l'identification et au dosage des poisons alcaloïdiques ; on a utilisé cette technique pour suivre l'élimination de maintes substances en chimie biologique, etc...

Dans cet ordre d'idées, on n'a pas tardé à se rendre compte que le spectre d'absorption établi tout d'abord pour des raisons de commodité ou de solubilité dans les solvants organiques n'est pas du tout le même

quand ce spectre est obtenu à partir d'une solution aqueuse dans un milieu acide ou dans un milieu alcalin.

Il est hors de doute que l'état moléculaire en solution soit sous la dépendance très étroite de tout ce qui peut entraîner des phénomènes de tautométrie, des équilibres d'ionisation, des migrations moléculaires, des apparitions de liaison temporaires, des cyclisations et aussi des phénomènes d'oxydo-réduction.

Cette simple énumération suffit à montrer combien le problème est vaste et ardu et combien le premier projet d'étude systématique dans les solvants organiques non ionisants tels que l'hexane est insuffisant. Il importe de généraliser le problème et d'étudier en particulier ce qui se produit dans le cas des solutions aqueuses et sous l'influence de l'ionisation.

Nous avons obtenu le spectre ultra-violet suivant la technique la plus classique en utilisant un spectrographe à optique de quartz éclairé par une lampe à hydrogène de Challonge et Lambrey donnant le spectre continu dans l'ultra-violet.

Plusieurs de nos devanciers dans ce même genre de recherches ont décrit l'appareil. Nous renverrons donc pour la description du montage à la thèse de M. Doss, Kidwany (1939) (1).

Disons brièvement que le spectrographe contient toutes les pièces optiques enfermées dans une boîte étanche. Il est agencé en dispositif spectrophotométrique au moyen : 1° d'une ouverture dont les dimensions variables permettent d'introduire dans l'appareil des faisceaux uniformes dont la surface de section est connue au moyen d'un tambour gradué. En outre, le porte-chassis est mobile latéralement de telle manière que chaque spectre de 2 $^{m}/_{m}$ de largeur seulement puisse être répété dans diverses conditions d'intensité lumineuse 28 fois sur la même plaque. L'opération constituera donc à effectuer 28 poses successives avec le même temps de pose au moyen d'un obturateur admettant la lumière pendant 6 secondes. Les spectres, grâce à un montage spécial, sont juxtaposés 2 à 2 ; le premier de 1 à 14 se fait à travers une solution ; le deuxième de 14 à 1 qui est juxtaposé au précédent se fait à travers le dissolvant pur (eau distillée ou acide chlorhydrique normal, etc...). La surface du chassis mobile qui règle l'intensité lumineuse est calculée dans chaque paire de spectres de telle façon que le collogarithme des rapports des surfaces soit un nombre simple comme : 0,1 ; 0,20 ; 0,30 ; 0,45, etc... Il est à la base du calcul du coefficient K d'absorption de la loi de Beer-Lambert.

$$\text{Colog } \frac{I}{I_o} = Kcl$$

ou du coefficient d'absorption moléculaire ε dans la formule

$$\text{Colog } \frac{I}{I_o} = \varepsilon \gamma l$$

On exprime les résultats en Log ε quand les variations sont très grandes et ne peuvent être représentées d'une manière aisée par le coefficient K.

Rappelons que dans l'expression donnant K, la concentration c s'exprime en grammes par litre de solution.

Dans l'expression de ε la lettre γ représente la concentration moléculaire, c'est-à-dire le nombre de molécules grammes dissoutes par litre de solution. Par exemple : pour une solution de morphine de masse moléculaire 303, on pèse 30,3 mg que l'on dissout dans 100 cm3 de solution. La concentration c est de $3\ 10^{-4}$ et la concentration moléculaire X est : M/1000.

La lecture des clichés se fait sur un négatoscope en recherchant sur chaque paire de spectres juxtaposés la région pour laquelle les noirs photographiques sont identiques.

Sur chaque cliché, on prend la précaution d'imprimer par un dispositif mécanique spécial une échelle graduée qui donne les longueurs d'onde de la lumière utilisée. On fait un tableau dans lequel on porte plusieurs colonnes : celle des cologarithmes, celle des valeurs de K, celle des valeurs de logarithme ε ; enfin les longueurs d'onde pour lesquelles l'égalité de teinte a été observée. Le tracé des graphiques se fait en portant en abcisses les longueurs d'onde et en ordonnées les valeurs correspondantes de logarithme ε.

Nous avons utilisé cette notation afin d'avoir une représentation complète sur le dessin, les variations étant assez grandes ; mais le lecteur pourra aisément, s'il le désire, reprendre le dessin en utilisant le coefficient K d'absorption.

La source que nous avons employée donne un spectre continu dans l'ultra-violet et fonctionne exactement comme une source de lumière blanche dans la lumière visible. Il suffira donc de placer sur le trajet du faisceau lumineux incident une petite cuve à faces parallèles en quartz. L'eau étant transparente pour les rayons ultra-violets les solutions aqueuses se prêtent très bien à ce genre de mesure. Nous avons employé des cuves de 1 cm d'épaisseur et dans le cas où il était nécessaire en raison de la plus forte transparence de la solution pour cer-

taines longueurs d'onde de travailler avec des solutions plus absorbantes, nous avons employé une cuve de 10 cm d'épaisseur. Cette technique nous paraît nécessaire afin d'employer toujours la même solution. En ce qui concerne bien des molécules organiques et les alcaloïdes en particulier la dilution peut introduire d'importants changements dans les états moléculaires : au lieu de travailler avec une solution 10 fois plus concentrée, il nous a paru préférable d'utiliser une cuve dix fois plus épaisse. Dans le cas de l'apomorphine qui est très sensible à l'oxydation, nous avons placé la solution dans un petit tube polarimétrique de 2,5 cm de longueur fermé par des glaces en quartz à faces parallèles.

Dans d'autres circonstances, et selon la nature des alcaloïdes, nous avons été obligés d'employer des concentrations assez variables, c'est ainsi que la morphine, l'oxydimorphine et la codéine ont été étudiés dans la concentration M/10.000, l'apomorphine dans les concentrations M/1.000, M/10.000, M/50.000 et M/100.000, l'oxydimorphine dans la concentration M/50.000.

CHAPITRE II

MESURE DU PH DES SOLUTIONS

C'est en étudiant les variations de la courbe d'absorption et du pouvoir rotatoire en fonction du pH des solutions que l'on détermine le nombre des constituants d'une molécule active sur la lumière ultra-violette et la lumière polarisée.

Nous avons employé pour nos mesures de pH l'électrode d'antimoine sur dispositif potentiométrique dont la technique fut établie par MM. Vlès et Wellinger (2).

Dans ce dispositif il y a deux piles antimoine-KCl en opposition dont l'électrode d'antimoine donne une force électromotrice qui ne dépend en principe que du pH de la solution dans laquelle trempe l'une des électrodes d'antimoine.

On mesure avec un potentiomètre la force électromotrice qui s'établit au bout de 3 minutes : la mesure est bien plus rapide qu'avec l'électrode d'hydrogène. Toutefois, il faut étalonner chaque fois le montage au moyen de solutions tampons selon la technique de Gex (3).

Voici la composition des solutions tampon que nous avons utilisées :

a) Solution de HCl N/10 ..... pH = 1,01

b) NaOH N : 50 cc
CH^{3}COOH N : 100 cc
H^{2}O : 500 cc ..... pH = 4,62

c) Acide borique M/5 : 30 cc
Borate de soude M/20 : 10 cc ..... pH = 7,41

d) Borate de soude M/20 : 80 cc
Acide borique M/5 : 20 cc ..... pH = 8,63

e) CO^{3}Na^2, 10 H^{2}O M/20 ..... pH = 11,14

Il faut mesurer la force électromotrice de la pile avec successivement les 4 solutions énumérées ci-dessus pour représenter graphiquement la droite de référence.

Sur ce graphique, les pH de ces solutions connues au préalable sont portés en ordonnée. En abscisse, on porte les millivolts ainsi mesurés avec les quatre solutions de référence. Avec ces quatre points on obtient une droite dont l'inclinaison doit rester constante. D'un jour à l'autre, on peut observer un faible déplacement latéral de cette droite. Ce déplacement latéral est dû à une petite force électromotrice parasite dépendant de nombreuses circonstances (température de la salle, légère oxydation d'une électrode). Si cette petite force électromotrice reste constante pendant la durée des mesures, elle n'est pas gênante. Aussi s'arrange-t-on pour faire les mesures en série immédiatement après l'étalonnage des cellules d'opposition.

L'erreur commise dans la mesure de ces forces électromotrices est de l'ordre du milli-volt. La somme des erreurs commises dans les étalonnages pouvant être au plus de un milli-volt, il en résulte sur les valeurs des pH un erreur absolue voisine de 0,05.

Les solutions à mesurer sont conservées pendant quelques heures dans des tubes en quartz bouchés au caoutchouc.

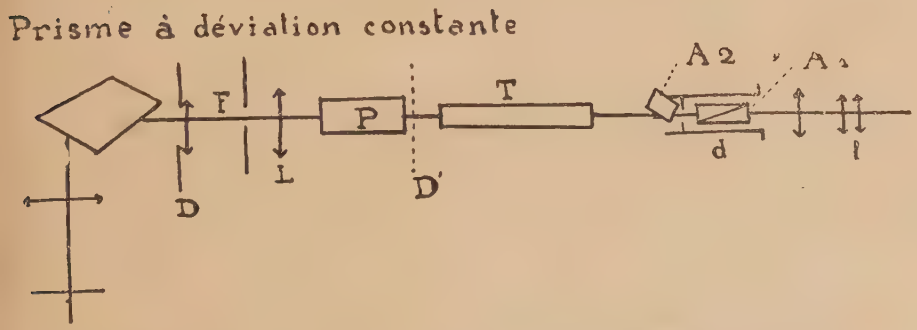
CHAPITRE III

MESURE DE L'ACTIVITÉ OPTIQUE

Le polarimètre utilisé pour nos mesures est un appareil à pénombre de la Maison Jobin et Yvon (fig. 1). Le polariseur de ce polarimètre est constitué par un prisme de Glazebrook à champ normal. Ce prisme est constitué par un nicol modifié qui est un prisme de spath d'Islande spécialement taillé, pour qu'un seul des deux rayons dûs à la bi-réfringence du spath émerge (rayon dit extra-ordinaire), l'autre est réfléchi totalement sur une couche de baume de Canada. Les vibrations lumineuses sortant d'un prisme de Glazebrook, ont la même direction en tous les points du champ. Si l'on place dès lors un second prisme identique, en position croisée par rapport au premier, on obtient l'extinction totale sur tout le faisceau lumineux à la fois. On peut toujours rétablir cette extinction après avoir interposé une substance active entre les deux prismes par une rotation convenable de l'analyseur.

L'ana'yseur est un analyseur à pénombre. Dans cet apapreil le champ apparaît divisé par une ligne de séparation très fine en deux

Fig. 1



plages. Ayant des orientations légèrement différentes, les vibrations pointées par les deux plages forment un angle appelé angle de pénombre. On donne à cet appareil le nom d'analyseur à pénombre, car les éclairements sont très faibles et voisins de l'extinction. Le prisme

analyseur principal A_1 est constitué par un prisme de Glazebrook identique au polariseur mais il est précédé d'un petit prisme A_2 de Lippich qui couvre la moitié seulement du faisceau lumineux et permet d'obtenir une ligne de démarcation très fine entre les deux plages du champ.

Montage de l'appareil. — La figure représente le schéma de l'appareil. Une lentille achromatique L projette une image de la source monochromatique sur l'arête postérieure du prisme de Lippich A2 ; à l'aide de la lunette, on vise le diaphragme D et c'est sur son image que l'œil met au point. Le diaphragme D limite le faisceau lumineux, la lentille L en donne une image D' située au delà du polariseur à l'endroit où se trouve le tube polarimétrique.

Graduation. — La grande alidade est graduée en quart de degrés de 0 à 360°. Les verniers sont gradués au 25^e de degré. On peut donc apprécier une rotation à un centième de degré près.

Nous avons employé des tubes polarimétriques de longueurs différentes suivant l'opacité des solutions : 2 mètres pour la morphine, 1 mètre pour la codéine et l'apomorphine et 20 cm pour l'oxydimorphine.

Sources lumineuses. — Nous avons employé comme sources lumineuse l'arc au mercure qui est un brûleur Gallois, monté sur courant continu à 80 à 100 volts. L'allumage se fait par bascule court-circuitant les deux pôles de la lampe ; la mise en train demande 20 minutes environ, la lampe atteint alors on régime normal de 5 ampères et 80 volts aux bornes. Il faut avoir soin d'utiliser la source suivant l'axe du tube à mercure pour en recueillir tout l'éclat. La lampe est enfermée dans un carter métallique arrêtant les rayons ultra-violets traversant le quartz qui sont très dangereux pour les yeux de l'expérimenteur. De plus, un dégagement doit être prévu pour l'ozone, qui se forme en abondance et rendrait rapidement l'atmosphère irrespirable.

La chambre noire qui renferme ces appareils n'est éclairée entre les mesures que par une petite lampe rouge pour éviter l'éblouissement de l'œil.

Les différentes radiations émises par la source sont séparées par un monochromateur de Bruhat à prisme de Broca à déviation constante. Le rayon incident et le rayon émergent sont perpendiculaires pour toutes les radiations du spectre. La pupille du deuxième collimateur joue le rôle de source monochromatique. Une légère rotation du

prisme permet d'amener successivement sur cette pupille les différentes images monochromatiques de la source, sans changer la position par rapport au polarimètre.

Nous avons utilisé les radiations suivantes du mercure :

Jaune = 5.790 A°
Vert = 5.460 A°
Violet = 4.360 A°

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA MORPHINE

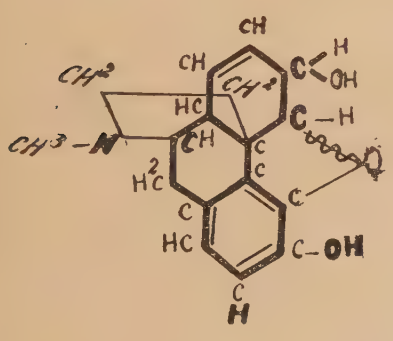
CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS MOLÉCULAIRES GÉNÉRALES

La morphine C^{17}, H^{19}, NO^3, H^2O, est le plus important des alcaloïdes retirés de l'opium par DEROSNE et SEGUIN en 1804.

On a cru pendant longtemps que la morphine n'existait pas dans le latex de la capsule de Pavot et ne se formait que peu à peu pendant dessication, à la suite de fermentations particulières. Les recherches du Docteur MILLANT (1912) et celles de GORIS et VISCHNIAC ont prouvé que la drogue possède dès le début sa teneur définitive en morphine.

Sa formule de constitution n'est pas définitivement établie : sa synthèse n'ayant pu encore être réalisée, aussi nous indiquons ci-dessous celle qui paraît la plus probable et la plus récente (Lebeau et Courtois).



C — *carbones asymétriques.*
CH² — *atomes en avant du plan de figures.*
N — *azote basique* $Pk_B = 6{,}13$.
OH — *fonction phénolique* $Pk_1 = 8{,}96$ *méthyle dans le codéine.*
C(H)—OH — *fonction alcool secondaire.*
C—H — *hydrogène sensible à l'oxydation (dioxymorphine).*
O — *liaison oxygène sensible à la déshydratation (apomorphine).*

FIG. 2. — Formule de SCHOÏPF.

Elle cristallise en prisme rhomboïdaux droits, et hémiédres, incolores de saveur amère retenant une molécule d'eau : D = 1,322 à + 15° ;

elle devient anhydre à 110° et fond à 230° sans s'altérer. Elle commence à se décomposer au-dessus de cette température en donnant des dérivés basiques volatils ; elle brûle sans laisser de résidus fixes.

Koeffler L. et Koeffler A. (4) ont constaté trois modifications cristallisées : deux formes anhydres qui s'obtiennent le mieux par sublimation et une forme qui renferme de l'eau. Parmi les formes anhydres, il faut distinguer la forme métastable (F. 197°) et la forme stable (F. 240° à 248°) avec décomposition. Le point F dépend de la vitesse de chauffage. Avant d'atteindre son point de fusion, la modification F. 197° subit souvent par chauffage une transformation en forme stable. Par contre, celle-ci ne peut pas passer à la forme métastable. C'est donc un cas de monotropie.

C'est par précipitation à partir de solvants que s'obtient la modification renfermant H^2O. A partir de 130°, l'eau de cristallisation commence à se dégager ; parfois les cristaux anhydres fondent à 200°, mais c'est le plus souvent au-dessus de 240° que se produit la modification stable. Ces trois modifications appartiennent au système rhombique.

Fraichement précipitée de ses solutions, elle prend souvent un état amorphe particulier. Les solutions de sels à $2H^2O$ portées à pH 8 ou 9 précipitent, et quand elles sont agitées offrent l'aspect strié ou moiré qui laisse à penser à un état ordonné des particules de base qu'on pourrait rapprocher d'états mésomorphes nématiques ou cholestériques.

Il en est de même pour la dioxymorphine et l'apomorphine précipitées. Elle est lévogyre (voir page 58).

Solubilité dans l'eau. — Elle est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé. Sa solubilité est la suivante :

1 partie de morphine dissoute dans 6800 parties d'eau environ à 20°
— — 3353 — (Codex)
— — 500 — à 100°.

Dans l'eau distillée : 0,149 gr. base pour 1000 gr. d'eau (5).

Dans les milieux tamponés (phosphates, borates + HCl et borate + NaOH) correspondant à des pH variant du 6,7 à 10,3 : le minimum de solubilité se place entre pH 8,7 et 9, avec respectivement 5,3 et 5,1 mol. g. x 10^{-4} par litre.

Solubilité dans les solvants organiques. — Dans le mélange alcool chloroforme : plus soluble dans le mélange alcool $CHCl^3$ — 1 partie dans 50 parties du mélange alcool chloroforme à parties égales :

1 partie dans 265 p. d'alcool à 90° à 10°.

1 partie dans 2500 p. de $CHCl^3$ à 9°4.

Solubilité dans les lessives alcalines. — Grâce è son groupe phénolique, la morphine est soluble dans les solutions de soude, de potasse et de chaux.

Les alcalis donnent des morphinates qui sont jaunes. Par perte de H^2O, elle donne l'apomorphine à chaud.

Solubilité en sol. N/10 { KOH 2,78 gr. ; $NaOH$ 3,33 gr. ; $Ca(OH)^2$ 1 gr. ; NH^4OH 0,2 gr. ; $NH^4OH(N)$ 0,5 gr.

Comme base monovalente elle produit des sels qui cristallisent facilement, solubles dans l'eau comme le chlorhydrate $C^{17}\ H^{19}\ NO^3\ ClH\ 3H^2O$ et le sulfate $(C^{17}H^{19}NO^3)^2\ SO^4H^2\ 3H^2O$.

La morphine possède les propriétés réductrices qu'on peut voir par le réducteur sulfomolybdique (libération d'iode). Par son groupe phénol la morphine donne avec Fe^2Cl^6 une coloration bleue.

L'acide azotique dilué et le permanganate de potassium la transforme en oxydimorphine ou pseudomorphine $C^{34}H^{36}N^2O^6$.

Enfin, certains acides minéraux la déshydratent en donnant de l'apomorphine $C^{17}H^{17}NO^2$. L'acide sulfurique concentré la dissout à froid sans se colorer, mais en ajoutant une trace d'azotate de potassium ; après vingt-quatre heures, on constate une teinte rouge sang intense qui caractérise l'apomorphine formée.

Les agents oxydants : eau oxygénée, permanganate de potassium, ferrocyanure de potassium la font passer à l'état d'oxydimorphine. (Denigès (6). Cette oxydation peut être obtenue à partir de ferments oxydants contenus dans des sucs de Champignons (Bougault (7).

Formule de la morphine. — De très nombreux travaux chimiques ont permis d'attribuer au noyau de la morphine la forme du phénanthrène sur lequel un pont avec trois groupes extérieurs dont l'un azoté vient se greffet en augmentant le volume spatial de la molécule.

La place de ce pont azoté est encore mal définie, le schéma ci-contre indique les diverses places proposées par les plus récents auteurs.

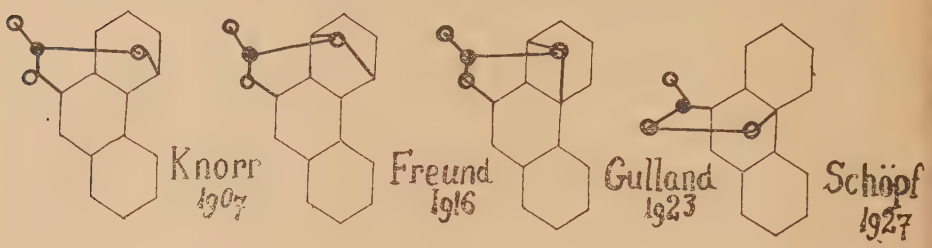


Fig. 3. — Places proposées pour le pont azoté.

Certaines conséquences que nous déduirons de nos mesures permettent de penser que ce pont azoté doit pouvoir garder une certaine faculté d'orientation, ce qui s'accorde le mieux soit avec le modèle de Knorr, soit avec le modèle de Schöpf.

Le dessin de la page indique encore les places adoptées pour la fonction alcool secondaire, pour la fonction phénol et pour le pont oxydique.

La fonction azotée, la fonction phénol et la fonction alcool secondaire rendent la morphine sensible aux ionisations. La fonction phénolique et le carbone le plus bas du phénanthrène sont sensibles aux oxydations. Le pont oxydique est sensible à la déshydratation. Nous verrons comment ces propriétés se manifestent dans le spectre d'absorption.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS PSYCHO-CHIMIQUES ET ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

Pour la connaissance des pK de la morphine, de très importants travaux ont été réalisés par KOLTHOFF (8). Nous allons en donner ici l'essentiel.

Une solution saturée de morphine est à pH 8,92 ; la concentration de la morphine non dissociée est $4{,}1\ 10^{-4}$, celle sous forme anions est $4{,}7\ 10^{-5}$ et celle sous forme cations $5{,}1\ 10^{-5}$.

Le produit de solubilité à l'état de base et d'acide est donc :

Base (morphine OH) $= 3{,}1\ 10^{-10}$
Acide (morphine H) $= 5{,}7\ 10^{-14}$

Les Pk de dissociation sont :

Base $Pk_B = 6{,}13$
Acide $Pk_A = 9{,}85$

Le point isoélectrique qui est aussi celui de moindre solubilité est à $Ph_i = 8{,}96$.

Le chlorhydrate de morphine du sel dissous dans l'eau donne directement 5,4. Nous avons trouvé pour la solution M/10.000 de nos expériences la valeur 5,5 en plein accord avec les mesures de KOLHTOFF.

Ce dernier indique enfin que les degrés de dissociation du chlorhydrate selon la concentration est :

α { 0,8 pour la solution 0,1 molaire (M/10)
0,85 — — 0,05 — (M/100)
0,9 — — 0,01 — M/1.000).

Comme nous travaillons avec des solutions M/10.000, c'est-à-dire 100 fois plus diluées, nous pouvons avec vraisemblance admettre la dissociation totale de la solution ($\alpha = 1$).

Notons au passage que la solution à 2 % employée en palorimétrie est environ 0.0066 Molaire (6,6 M/1.000) et que son degré de dissociation après extrapolation des cihffres de KOHLTOFF serait 0,0091.

Le schéma de la page 38 résume nos travaux et les travaux antérieurs. On y trouve à côté des chiffres précités, les documents essentiels qui définissent la zone de précipation de la morphine.

Absorption ultra-violette de la morphine. — Elle a déjà été mesurée par plusieurs auteurs. L'un des derniers, MOUGENOT, dans sa thèse (9), a observé en solution aqueuse la presque identité de la morphine et de la génomorphine. Le spectre comporte une descente en provenance de l'ultra-violet lointain avec un premier fond centré sur λ 260 mμ, puis une bande assez large présentant un maximum vers λ 285 mμ, enfin une descente assez rapide sur le visible à λ 300 mμ.

Il y a peu d'accident ; quelques épaulements vers 250 mμ et quelques éléments de structure fine vers le maximum près de λ 280 mμ.

Le spectre d'absorption des chlorhydrates de morphine et de génomorphine apparaît donc comme assez simple.

Ce que nous venons de dire concernant les observations KOHLTOFF nous permet de penser que ce spectre correspond à un pH voisin de 5,5 ayant été obtenu par MOUGENOT avec des solutions M/10.000.

Au point de vue de l'extinction moléculaire, descendant de Log ε = 4 à Log ε = 2,75 dans le minimum, elle remonte à 3,25 au maximum pour redescendre très vite à 2,5 pour λ 300 mμ.

On trouve également dans la thèse de MOUGENOT le spectre d'absorp du phénanthrène. Ce spectre a déjà été observé par GOLDSCHMIDT et GRAFF. Ce spectre se caractérise par une absorption assez forte (log ε = 4,5) entre 250 et 350 mμ, une descente assez rapide à log ε 3,5 avec quelques éléments de structure fine, puis une descente très rapide sur 360. Nous ne trouvons aucun rapport entre le spectre du phénanthrène et celui de la morphine dans le travail que nous analysons ici.

MOUGENOT a tracé le spectre du phénanthrène qui présente certaines analogies avec celui que nous venons de décrire mais qui présente un détail de structure fine beaucoup plus grand. Nous pensons que ces nombreuses bandes du phénanthrène seraient dues à l'état de la substance dans une solution aqueuse.

MOUGENOT a également construit les spectres d'absorption du chlorhydrate d'apomorphine et de la codéine. Nous y reviendrons plus tard.

CHAPITRE III

TRACÉ DES GRAPHIQUES

Pour obtenir les spectrogrammes, nous avons employé du chlorhydrate de morphine commercial de bonne qualité. KOHLTOFF a, en effet, observé que si l'on cherche à purifier du chlorhydrate de morphine par des cristallisations successives, on trouve un pH de la solution transporté légèrement vers les pH alcalins, ce qui laisserait à penser à la mise en liberté d'une petite quantité de base libre adsorbée par les cristaux de chlorhydrate de morphine. Ceci s'explique aisément en raison de l'hydrolyse relativement facile du chlorhydrate de morphine. Il ne nous a donc pas paru utile de purifier une substance que nous n'avions aucune raison de suspecter.

La masse moléculaire de chlorhydrate de morphine cristallisé étant 395, nous avons d'abord fait une solution M/1.000 en pesant avec soin 39,5 mg de chlorhydrate de morphine et le dissolvant dans 100 cm3 de solution. Puis nous sommes passés à la solution M/10.000 par dilution au dixième.

C'est au cours de cette dilution que nous ajoutions une petite quantité d'un réactif convenable pour amener le pH à une valeur choisie, nécessaire à nos mesures. Nous avons tout d'abord ajouté à un échantillon de solution 2 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et à un autre échantillon 10 gouttes de lessive de soude. Nous avons obtenu ainsi la solution initiale à pH 5,5, une solution acide à pH 3,18 et une solution alcaline à pH 13,44.

Entre ces valeurs, nous avons, par tâtonnements, obtenu les pH 7 ; 10,2 ; 11,12.

Nous avons fait des mesures en prenant comme solvant l'acide chlorhydrique décinormal qui nous a donné pH 1,3 et dans l'acide chlorhydrique concentré qui nous a donné pH — 1.

Les mesures ont été faites en mettant la solution M/10.000 dans des cuves à faces parallèles de 1 cm et de 10 cm d'épaisseur.

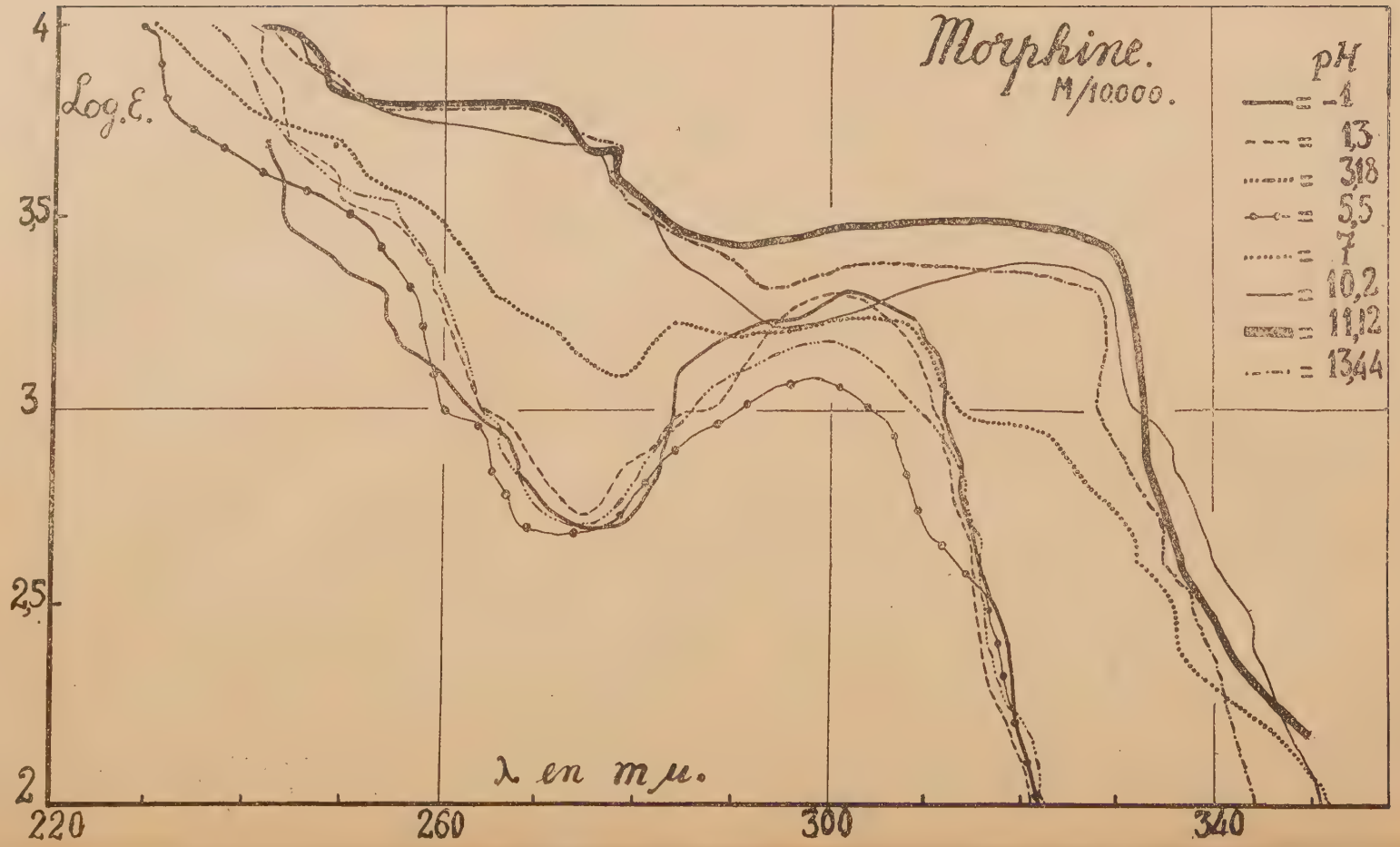

Morphine.
M/10000.
pH
-1
1,3
3,18
5,5
7
10,2
11,12
13,44
Log. E.
4
3,5
3
2,5
2
220
260
300
340
λ en mμ.

Fig. 4

La graphique 4 représente les courbes d'absorption de la morphine que nous voyons se grouper suivant deux formes nettement différentes ; de pH — 1 à pH 5,5 nous retrouvons exactement la forme déjà observée par Mougenot : une bande assez large entre 280 et 320 mμ ; des épaulements sont sensibles notamment à pH 3,18, une modification importante du sommet à pH — 1 où semblent apparaître deux constituants en général confondus. Nous n'avons pas observé de structure fine au voisinage du sommet. Un deuxième groupe d'abosrption presque constante entre λ 240 et λ 330 avec une chute très rapide jusqu'à λ 350. Cette forme de courbe rappelle beaucoup plus la courbe d'absorption du phénanthrène que la précédente.

La courbe tracée à pH 7 représente une sorte de transition entre ces deux formes : on observe encore un léger minimum vers λ 280, mais le pied de la courbe est bien à λ 350 comme dans la formule alcaline.

Nous arrivons donc à ce résultat très important que la courbe de la morphine salifiée dans la zone acide de sa solution est totalement différente de la zone alcaline de sa solution.

Il y a donc tout lieu de penser qu'au point de vue moléculaire les morphinates alcalins appartiennent à une structure toute différente et dans laquelle en particulier la zone de transparence relative, centrée sur 275 mμ a disparu.

Il se trouve donc que la forme morphinate semble se rapprocher beaucoup plus de la structure du phénanthrène que la forme saline.

La place du pont azoté est encore aujourd'hui assez mal définie. Pour que l'alcalinisation de la solution d'un sel de morphine ait pu modifier le spectre d'une manière aussi considérable, on peut se demander si la place du pont azoté ne devrait pas être choisie beaucoup plus près de la fonction phénolique pour justifier une transformation aussi radicale dans les propriétés physico-chimiques de la morphine.

Le minimum de solubilité de la morphine vers pH 8,8 correspond à une concentration 5 M/10.000 plus considérable que celle dont nous avions besoin. Il nous aurait donc été facile de combler l'intervalle 7, 10,2, mais nous n'avons pas jugé utile de le faire car la courbe à pH 7 nous apparaît réellement comme une courbe de transition dans laquelle une partie des molécules semble avoir pris la *structure morphinate* et dans la quelle l'autre partie semble avoir consrvé la *structure salifiée.*

Troisième Partie

ÉTUDE DE L'OXYDIMORPHINE

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

L'oxydimorphine $(C^{17}\ H^{18}\ NO^3)^2$, OH^2 fut isolée pour la première fois des eaux mères de Gregory par Pelletier et Thiboumery (10) en 1835. Ces auteurs lui ont donné le nom de Pseudomorphine. Schutzemberger (11) a obtenu un corps en faisant réagir indifféremment l'acide nitreux sur le nitrate de morphine ; ou le nitrate d'argent sur le chlorhydrate de morphine. Il l'a nommé l'Oxymorphine ; de même, Polstorff (12), en constatant un corps qui a été nommé par lui « Oxydimorphine », prend naissance régulièrement dans l'action des oxydants faibles sur les solutions alcalines de morphine. Il l'avait préparé par l'action du ferricyanure de potassium sur un morphinate alcalin. Donath (13) a donné au même corps le nom de Déhydromorphine.

Enfin, on a pu affirmer que la pseudomorphine de Pelletier et Thiboumery, l'oxymorphine de Schtzemberger, l'oxydimorphine de Polstorff et la déhydromorphine de Donath ne sont qu'un seul corps qui résulte de la soudure de deux molécules de morphine avec perte de deux atomes d'hydrogène et répond à la formule en C^{34} établie par Polstorff.

L'oxydimorphine est un alcaloïde cristallisé en cristaux très fins incolores, qui lui donnent l'aspect d'une « farine ». Elle est presque insoluble dans l'eau, très soluble dans les acides, la potasse caustique, l'ammoniaque et l'hydrate de calcium, peu soluble dans l'eau, les carbonates alcalins ; mais elle est insoluble dans les alcalis bicarbonatés. D'après Bertrand et Mayer (14), Bougault (7), elle est insoluble

dans l'éther ordinaire, l'éther acétique, l'éther de pétrole, l'acétone, le chloroforme, le benzène et le tétrachlorure de carbone ; d'après LAMAL (15), il est très soluble dans l'alcool amylique ammoniacal ; mais BERTRAND considère que cette solution amylique paraît subir une décomposition. Elle est aussi soluble dans l'alcool benzylique, le tétrachloréthane, la pyridine et la créosote.

Elle est fusible en se décomposant vers 327° au bloc de Maquenne. Ce point de fusion fut déterminé par BERTRAN et MAYER (14), sur la base purifiée, obtenue par évaporation de sa solution ammoniacle.

Elle est lévogyre (voir page 59).

L'oxydimorphine se combine avec les acides minéraux en donnant des sels définis qui sont peu solubles dans l'eau et facilement hydrolysables également avec les acides organiques (salicylate, benzoate) qui sont plus solubles et plus stables.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DE PRÉPARATION

Les oxydants agissant sur la morphine donnent de l'oxydimorphine. Le point sensible de la molécule paraît être l'hydrogène du cycle phénanthrénique le plus bas, voisin de la fonction phénolique.

Drevon (16), dans un important travail sur l'oxydimorphine, a discuté les conditions dans lesquelles il faut se placer pour obtenir le produit : on peut envisager trois stades divers d'oxydation.

Les oxydants très violents, l'acide azotique, le brome, l'acide iodique, produisent la destruction de la molécule (Leulier).

L'eau oxygénée concentrée (100 volumes) conduit à la génomorphine (technique de Freund et Speyer et plus tard de Polonowsky).

Pour obtenir l'oxydimorphine, il faut utiliser des oxydants assez forts et en milieu alcalin.

L'eau oxygénée d'après Deniges, en milieu ammoniacal et catalysé par le sulfate de cuivre donne des quinones ; il faut le milieu neutre ou alcalin et la catalyse par des cyanures doubles de cuivre et de potassium pour obtenir l'oxydimorphine.

La méthode de choix, celle à laquelle s'est rallié Drevon, est la méthode au ferricyanure de potassium en milieu alcalin de Polstorff et Bruckmann reprise ultérieurement par Bertrand et Mayer.

Le résumé de cette technique est le suivant ; la solution de morphine dans l'eau, grâce à un léger excès d'une solution alcaline normale, est traitée par le ferrocyanure de potassium en proportions calculées ; la précipitation est obtenue après passage d'un courant de gaz carbonique ou par le carbonate de sodium.

D'après Grimbert et Leclère, l'eau oxygénée et le sulfate de cuivre en milieu acide ne donne rien, alors qu'en milieu alcalin on obtient une oxydation.

Le ferricyanure de potassium seul en présence de morphine ne donne rien ; l'acétate de sodium seul n'agit pas sur la morphine ; il en produit seulement la précipitation mais le mélange d'acétate de sodium et de ferricyanure de potassium produit de l'oxydimorphine.

Les réactions par ferments étudiés par Bougault, au moyen du suc de Russule, ne se font qu'en présence de l'oxygène de l'air.

La technique de DEVRON est la suivante : l'oxymorphine se forme avec un bon rendement en prenant 10 gr. de base morphine (13,2 gr. de chlorhydrate) dissous dans 150 cc, d'autre part 12,50 gr. de ferrocyanure de potassium (un peu plus que la quantité théorique) dissous dans 50 cc d'eau. Après le mélange des solutions, on ajoute 12 gr. de bicarbonate de soude, pour que tout dégagement gazeux cesse. L'addition de bicarbonate doit être faite de façon ménagée, pour éviter une effervescence trop vive, pouvant occasionner des pertes. Après trois heures de contact, la réaction peut être considérée comme terminée. On filtre à la trompe et lave le précipité verdâtre à l'eau jusqu'à ce que le filtrat soit incolore. Le précipité est mis en suspension dans 100 cc d'ammoniaque au demi. Après un quart d'heure de contact on filtre à la trompe. On lave à l'eau ammoniacale au cinquième jusqu'à ce que le précipité et les eaux de lavage soient incolores. On termine le lavage à l'eau, et, lorsque le filtrat est neutre au tournesol on lave encore une fois à l'alcool, puis à l'éther. On sèche à l'étuve à une température inférieure à + 100°. On obtient ainsi un rendement voisin de 80 %.

Si l'on se propose de préparer des sels à partir de l'oxydimorphine ainsi obtenue, la purification n'est pas poussée plus loin. Si l'on veut, au contraire, avoir de l'oxydimorphine tout à fait pure, on fait, avec la base purifiée par lavage à l'ammoniaque, une solution chlorhydrique que l'on précipite par une quantité suffisante de bicarbonate de sodium. Le précipité est lavé à l'eau, puis à l'alcool et enfin à l'éther. On le sèche à une température inférieure à + 100°.

Remarquons que la présence du bicarbonate de soude en portant le pH à 9 apporte l'état alcalin nécessaire à la formation facile de l'oxydimorphine.

Si nous avons insisté, en effet, sur ces modes de préparation, c'est qu'ils s'accordent en général pour indiquer la nécessité de la forme alcaline de la morphine dans les morphinates.

Ajoutons pour terminer une propriété intéressante de l'oxydimorphine signalée par BERTRAND et MAYER, qui est de « donner au sein des solutions des agrégats moléculaires et ceci à un haut degré ». Nous avons, pour notre part, observé pendant la phase de précipitation de l'oxydimorphine, la production de suspension moirées qui font penser à une association de microcristaux comme celle des corps nématiques.

D'après ces auteurs, le chlorhydrate de dioxymorphine serait dissocié comme le chlorhydrate de morphine.

CHAPITRE III

GRAPHIQUES

La masse moléculaire de l'oxydimorphine étant 622,7, nous avons fait la solution M/1.000 en dissolvant 62,3 mgr. de produit dans 100 cm3 de solution.

Cette solution a été ensuite étendue à M/10.000 et M/50.000.

A moins de 100 cc de solution initiale, l'addition de II gouttes d'HCl concentrée nous a donné le pH 2,2 ; celle de X gouttes de lessive de soude le pH 13, etc... Comme l'addition du réactif se fait pendant la dilution de la solution M/1.000, nous avons la même valeur du pH, ce que nous contrôlons par ailleurs ou moyen d'une mesure directe par l'électrode d'antimoine.

La figure 5 précise les conditions de la précipitation que nous avons trouvé entre pH 4,8 et 10,7 pour les solutions 2.10^{-3} M.

Les pH des solutions que nous avons étudiés sont 2,2 - 4,1 - 6,7 - 8 et 13. Notons que les pH 6,7 et 8 tombent dans la zone de précipitation mais pour les concentrations dont nous avons besoin, M 10^{-5} et M 10^{-6}, la solubilité est encore largement suffisante.

Le graphique 6 montre les variations de la courbe d'absorption. Ici encore, quoique à un moindre degré que pour la morphine, le faisceau des courbes alcalines se distingue du faisceau des courbes acides. Pour ces dernières, la forme de la courbe se superpose presqu'exactement à celle des morphinates entre λ 280 et λ 350.

Vers les plus courtes longueurs d'onde, l'absorption est plus marquée : à λ 260, le logarithme de l'extinction moléculaire : log ε a la valeur 4,2 au lieu de 3,8 des morphinates. A cette différence près, la courbe de l'oxydimorphine acide est la même que celle des morphinates alcalins. Il y a même un rudiment de structure fine qui se retrouve de part et d'autre à λ 280.

La courbe d'absorption des solutions alcalines s'élève nettement et surtout l'absorption est fortement déplacée vers le visible, le pied du faisceau de la courbe descendant à 420 pour log $\varepsilon = 2$.

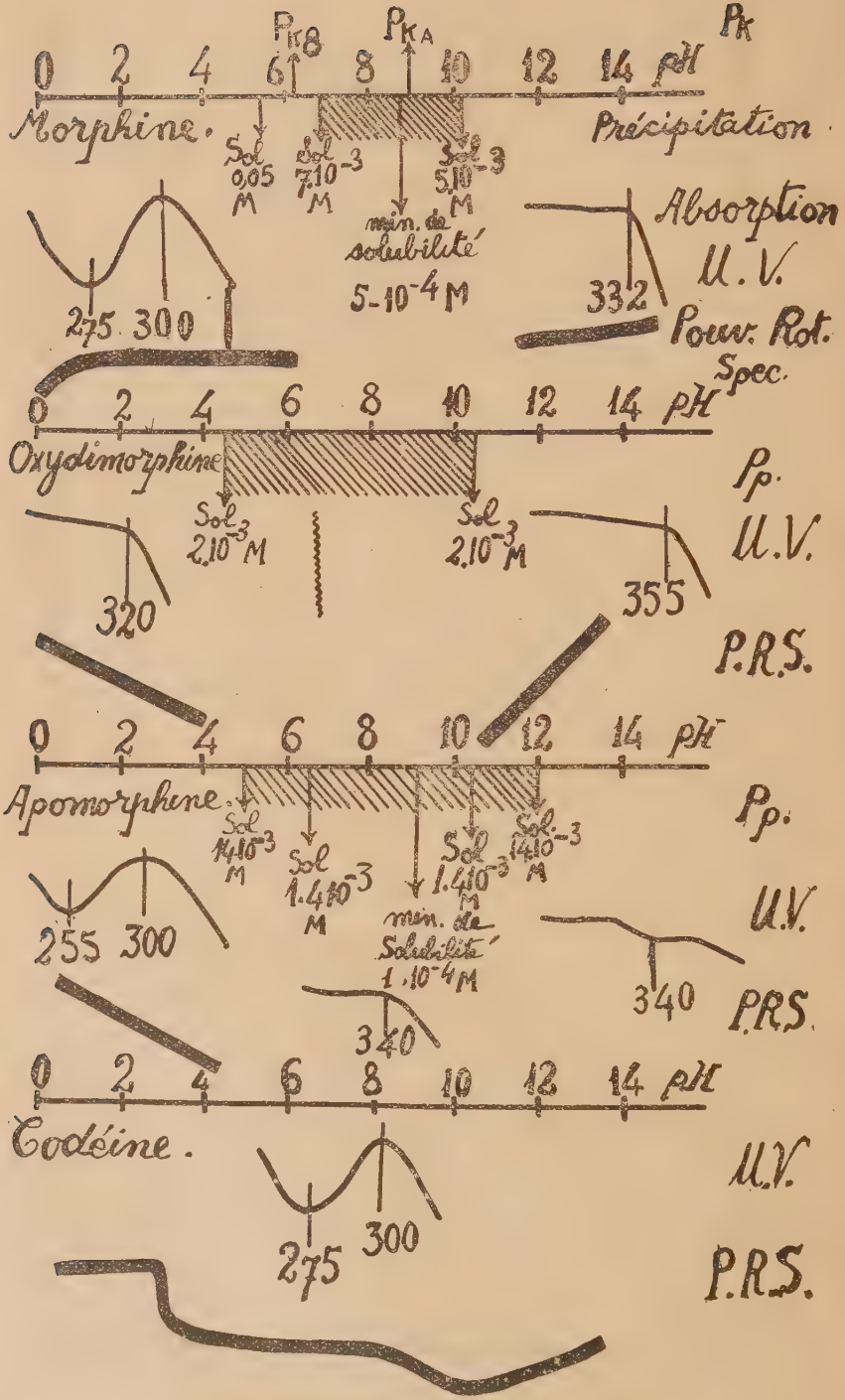

PK
PKB
PKA
0 2 4 6 8 10 12 14 pH
Morphine.
Précipitation
Sol 0,05 M
Sol 7.10-3 M
Sol 5.10-3 M
min. de solubilité 5-10-4 M
Absorption U.V.
275 300
332
Pouv. Rot. Spec.
Oxydimorphine
Pp.
Sol 2.10-3 M
Sol 2.10-3 M
U.V.
320
355
P.R.S.
Apomorphine.
Sol 1,4.10-3 M
Sol 1.4.10-3 M
Sol 1.4.10-3 M
Sol 1,4.10-3 M
min. de Solubilité 1.10-4 M
255 300
340
340
Codéine.
275 300

Fig. 5

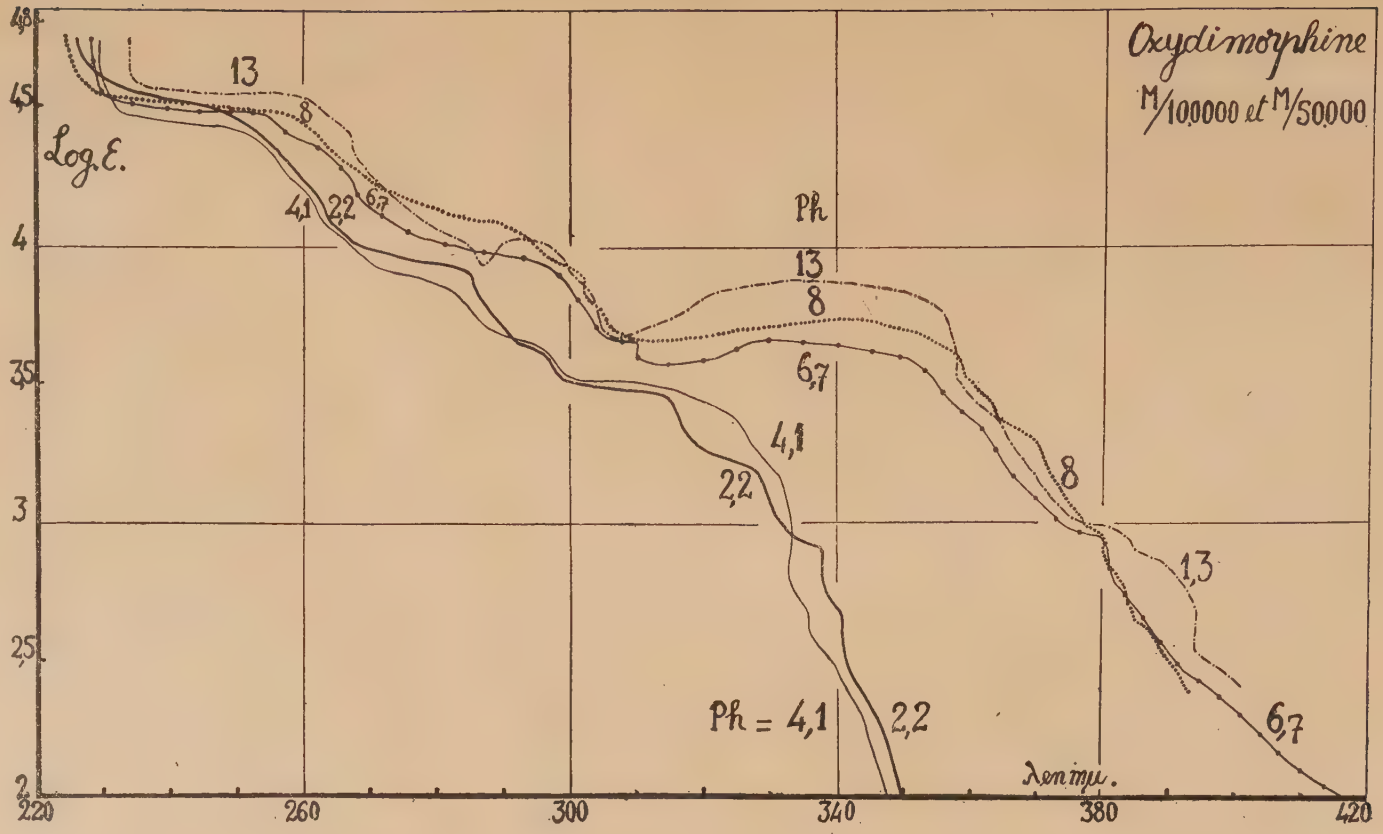

Oxydimorphine
M/100000 et M/50000
Log.E.
13
8
6,7
4,1
2,2
Ph
13
8
6,7
4,1
2,2
8
13
6,7
Ph = 4,1
2,2
λenmμ.
48
45
4
35
3
25
2
220
260
300
340
380
420

FIG. 6

Il résulte donc de nos mesures que si l'état alcalin favorise l'oxydation de la morphine et l'association en molécules doubles de dioxymorphine, *c'est que la morphine base prend dans les morphinates une structure favorable à cette opération.*

Nous avons suivi par l'absorption ultra-violette, l'oxydation de la morphine ; ce sont les expériences que nous allons décrire dans le prochain chapitre.

CHAPITRE IV

OXYDATION DE LA MORPHINE

Comme nous l'avons fait remarquer, l'obtention de l'oxydimorphine se trouve être singulièrement favorisée par la forme morphinate qui correspond comme nous l'avons montré à une structure moléculaire différente de la morphine salifiée. Il n'en reste pas moins que dans certaines circonstances et dans de mauvaises conditions de rendement, des auteurs ont pu obtenir de l'oxydimorphine à partir de la morphine, en solution acide.

Il en est de même pour l'oxydation de la morphine par le suc de Russule selon la technique de BOUGAULT, quoique le fonctionnement des ferments soit sous l'étroite dépendance du pH et qu'il nous soit fort difficile d'en inférer des conséquences sur la structure moléculaire des corps en réaction, il n'en reste pas moins que l'oxydation par ces ferments, fixant l'oxygène de l'air reste possible en milieu acide. Les auteurs qui se sont occupés de la question ont observé que si le suc a été au préalable neutralisé, selon BOUGAULT, par la quantité juste suffisante de soude décinormale, le rendement en milieu acidifié par HCl atteint 65 % de la morphine mise en jeu alors qu'il ne dépasse pas 25 % en milieu alcalin.

L'oxydation de la morphine en milieu acide assez malaisée par les réactifs minéraux, facile en présence de ferments, reste dont possible ; il était intéressant de suivre par la méthode de l'absorption ultra-violette les modifications du spectre au fur et à mesure de l'oxydation.

La différence de forme des courbes d'absorption de la morphine en milieu acide et en milieu alcalin se prête particulièrement bien à cette recherche puisque dans l'oxydimorphine, la disparition de la zone de transparence entre 260 et 290 mμ est complète.

La marche des expériences est la suivante : nous avons tout d'abord mis de la morphine en solution M/10.000 en contact avec l'acide azotique pendant un quart d'heure à pH 0, le graphique de la page montre que le sommet d'absorption situé à pH 1,9 à λ 300 se trouve être tout d'abord aplati et se confond avec l'élément de quatrillage qui passe par log $\varepsilon = 3$.

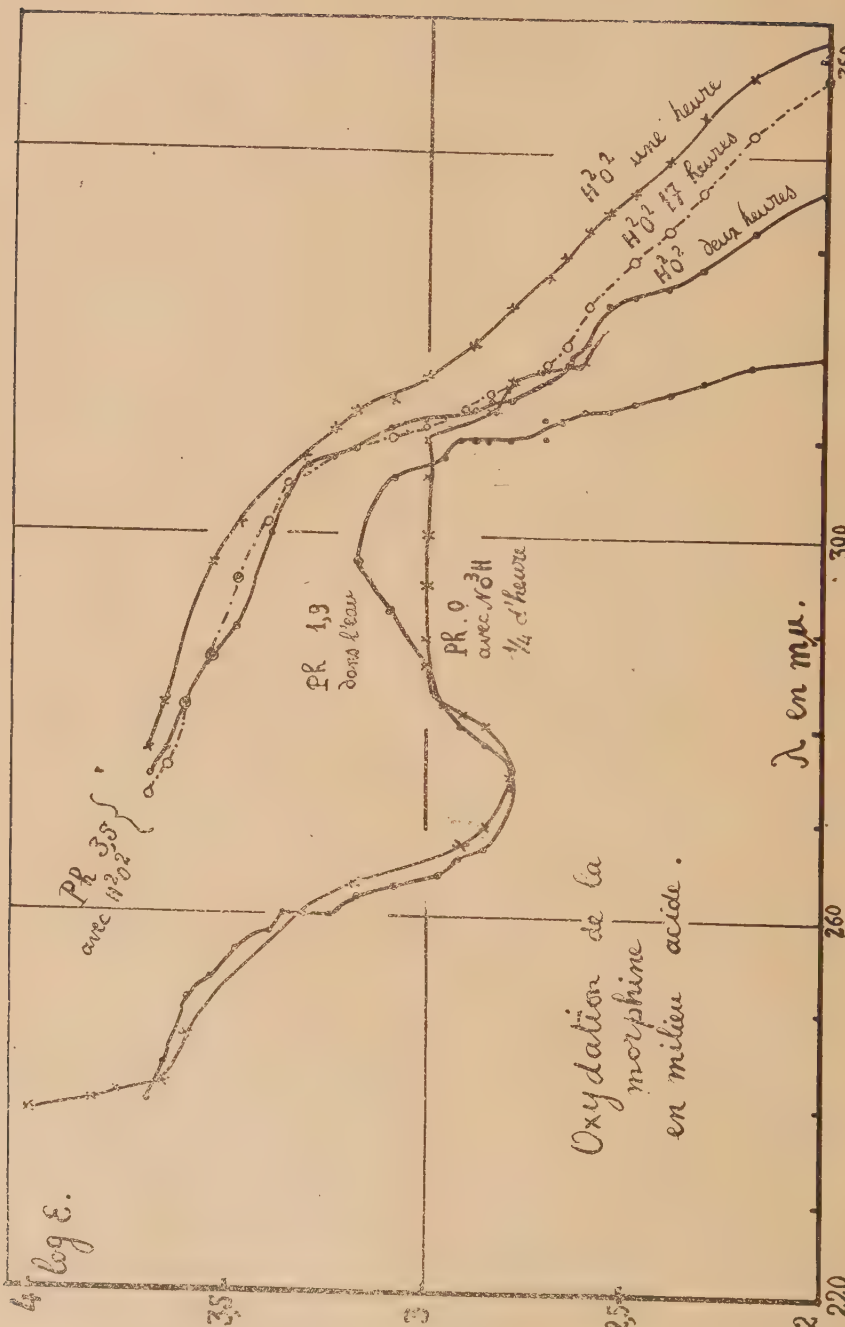

log ε.
3,5
3
2,5
2
220
260
300
350
λ en mμ.
Oxydation de la morphine en milieu acide.
PR 3,5 avec H²O²
PR 1,3 dans l'eau
PR. 0 avec NaOH ¼ d'heure
H²O² une heure
H²O² 17 heures
H²O² deux heures

Fig. 7

Comme une telle modification ne se produit jamais sous le seul effet du pH, nous considérons que la disparition de ce sommet constitue un premier stade de l'oxydation. Si l'on regarde, en effet, attentivement ce tracé, on observe un relèvement important de la descente sur le visible et qui tend à se confondre avec des courbes d'oxydation que nous allons décrire tout à l'heure.

En poursuivant la durée du contact avec l'acide azotique, nous n'avons rien obtenu de plus remarquable et nous n'avons pas poursuivi plus loin ces recherches car les auteurs indiquent que l'acide azotique concentré détruit la molécule de la morphine.

Nous nous sommes alors rabattu sur une autre technique d'oxydation qui est celle de l'eau oxygénée ordinaire dont nous avons fait persister l'action pendant plusieurs heures.

L'eau oxygénée neutralisée au préalable a été ajoutée dans la proportion de 10 cm3 d'eau oxygénée pour 100 cm3 de solution et le pH de la solution a été réglé à 3,5.

On trouvera dans le graphique 7 les courbes d'absorption que nous avons obtenues après un contact d'une heure, deux heures et 17 heures.

Les courbes se superposent presque exactement aux courbes de l'oxydimorphine dans la même zone de pH : le pied de la courbe en effet vers le visible, se présente à 350.

Nous avons donc la crtitude que l'eau oxygénée par contact d'une heure seulement et à pH 3,5, c'est-à-dire en milieu nettement acide, a déjà transformé totalement la morphine contenue dans la solution en oxydimorphine puisque le tracé ultra-violet ne présente plus la moindre trace de la zone de transparence de la morphine vers λ 280.

Nos expériences montrent que si cette oxydation est possible et même totale dans des solutions M/10.000 par l'eau oxygénée, réactif oxydant mais labile et dont l'action est douce et se rapproche de celle des ferments, elles nous expliquent comment au point de vue de son élimination la morphine se trouve la plupart du temps évacuée dans les urines sous forme d'oxydimorphine. On ne trouve de la morphine base dans les recherches toxicologiques dans le cas des intoxications chroniques, que lorsque l'organisme est largement saturé, par conséquent, quand il semble avoir perdu la faculté d'oxydation du toxique. Le Quang Phu (17) dit, en effet, au cours de ses recherches sur l'étude toxicologique du Chandoo Indochinois : « L'expérience nous a montré que l'urine des fumeurs renferme plutôt des dérivés d'oxydation ou de sulfonation

de la morphine que la morphine base elle-même ». Il a même pu préciser des circonstances tout à fait curieuses et dignes d'être retenues par les physiologistes : « Lorsqu'un individu sain fume le chandôo, « on retrouve la morphine dans son urine jusqu'à ce qu'il commence « à s'accoutumer ; dès qu'il y a commencement d'accoutumance, la « morphine disparaît pour refaire son apparition un peu plus tard. « Il y a en quelque sorte une saturation progressive de l'organisme en « alcaloïde, le point de saturation coincidant avec le commencement « d'accoutumance une fois l'organisme bien saturé, il ne fixe pas au- « tant de morphine qui se retrouve alors dans l'urine ».

Il résulte donc de cet ensemble d'expériences qu'en solution très diluée, l'oxydation de la morphine en oxydimorphine est parfaitement réalisable en milieu acide, mais il n'en reste pas moins qu'en solution concentrée *le milieu alcalin reste le milieu de choix* car la forme moléculaire du morphinate se prête particulièrement bien à la liaison des deux molécules de morphine pour donner l'oxydimorphine. Il reste alors à interpréter l'importance de cette transformation du point de vue moléculaire ; les auteurs s'accordent à placer le pont azoté à l'autre bout de la molécule sur le noyau du phénanthrène par rapport à la fonction phénolique. Cette fonction étant salifiée dans le morphinate est pourvue par conséquent d'un élément électropositif, on peut imaginer que le pont azoté s'oriente ou se déforme étant lui-même pourvu d'un caractère également électropositif. Dans ces conditions, le noyau du phénanthrène serait étiré d'une manière telle que les vibrateurs électroniques soient considérablement relâchés (ce qui s'accorde avec l'étalement de l'absorption dans l'ultra-violet moyen). Cet étirement permettrait l'accouplement de deux noyaux et leur fixation par le carbon le plus bas du noyau phénanthrène.

Il nous semble cependant que placé là où il est dans les formules habituelles de la morphine, le noyau phénanthrène et le pont azoté ne devraient pas présenter une telle sensibilité à la saturation de la fonction phénolique. On pourrait se demander si nos observations ne pourraient pas appeler un révision des raisons pour lesquelles le pont azoté est en général situé très loin de la fonction phénolique ; on comprendrait mieux les transformations que nous venons d'exposer si le pont azoté était placé au voisinage de la fonction phénolique. Etant dépourvu de toutes ressources au point de vue bibliographique, nous n'avons pas pu songer à aborder la discussion de ce point de vue.

Quatrième Partie

ÉTUDE DE L'APOMORPHINE

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

L'apomorphine C^{17} H^{17} NO^2 est un produit découvert par Matthiessen. Elle est due à la déshydratation de la morphine.

On le prépare en traitant, pendant 3 heures, la morphine en tube scellé par l'acide chlorhydrique légèrement dilué à la température de 150°. On peut aussi le préparer en chauffant vers 120°, 125°, pendant 20 minutes, une solution concentrée de chlorhydrate de zinc avec une solution de chlorhydrate de morphine.

Après avoir dilué la liqueur, on précipite l'apomorphine par la soude puis on extrait par l'éther qui ne dissout pas la morphine. On neutralise par l'acide chlorhydrique concentré qui donne le chlorhydrate et on purifie le chlorhydrate par cristallisation. En précipitant la solution de chlorhydrate par le carbonate acide de soude on obteint la base. L'apomorphine est une base tertiaire. Les acides la saturent en donnant des sels cristallisés et solubles.

Elle est soluble dans 4 parties d'eau froide, dans l'eau bouillante, l'alcool, le chloroforme et l'éther.

Elle a l'aspect d'une poudre banche, amorphe, qui s'altère rapidement à l'air en se colorant en vert. Ces solutions se colorent différemment d'après les dissolvants : rouge avec l'éther et le benzène, bleue avec le chloroforme, verte avec l'eau et l'alcool. Elle se distingue de la morphine par sa solubilité dans l'éther et le chloroforme.

Elle est lévogyre (voir page 59).

Elle a une propriété réductrice énergique qui lui donne une grande facilité à s'oxyder à l'air. Elle réduit à chaud les sels d'argent et d'or.

L'apomorphine fournit avec l'acide azotique une coloration rouge pourpre ; avec le perchlorure de fer dilué, une coloration rose ; et avec l'acide chlorhydrique, une coloration brun rouge.

Une solution très diluée d'apomorphine acidulée par l'acide sulfurique et additionnée de carbonate de potassium subit une oxydation, mélangée et agitée avec le chloroforme, celle-ci se sépare colorée en bleu.

Grimbert et Leclère (18) ont pu caractériser l'apomorphine par une réaction sensible au moins au 1/500.000e : 5 gouttes de solution saturée de bichlorure de mercure, plus 5 gouttes d'acétate de soude au 1/10, le tout ajouté à 10 cc de solution à examiner, puis ébullition pour quelques secondes, refroidissement, agitation avec 1 ou 2 cm3 d'alcool amylique qui se colore en bleu plus ou moins foncé.

On peut identifier également l'apomorphine dans le chlorhydrate de morphine par des réactions sensibles à 0,02 % dues à Kraut (19). On ajoute à une solution à examiner quelques gouttes de soude caustique jusqu'à réaction alcaline. Après avoir agité avec un cm3 de chloroforme on laisse au contact de l'air. Il ne doit se produire ni coloration rouge violacé, dans la solution aqueuse ni coloration bleuâtre dans la solution chloroformique.

La seconde technique consiste à mélanger une solution de chlorhydrate de morphine avec une goutte de solution de bicarbonate de potasse. En chauffant à ébullition, il ne doit se produire aucune coloration.

On emploie l'apomorphine avec Szebellédy (20) comme indicateur d'oxydation dans le dosage de l'ion antimonite avec le bromate de potassium. Ce procédé est basé sur ce fait qu'une solution chlorhydrique de chlorhydrate d'apomorphine prend en présence de Br libre, une teinte rougeâtre qui disparaît par addition d'une solution d'émétique (Sb'''). L'apomorphine est indicateur d'oxydoréduction réversible en présence d'un halogène. Alors la méthode de dosage consiste à ajouter, goute à goutte, une solution titrée de BrO^3K à la solution chlorhydrique de Sb''' contenant une quantité de l'indicateur, jusqu'à ce que la dernière goutte de cette solution prenne une teinte rougeâtre. Ce qui indique la fin de la réaction.

CHAPITRE II

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

Elle a déjà été mesurée par MOUGENOT qui a observé l'existence d'un minimum très aigu en forme de doigt de gant situé vers λ 250 suivi d'une bande d'absorption très large environ deux fois plus vaste que celle de la morphine présentant des épaulements faiblement accentués et se terminant comme la morphine par une descente très abrupte sur λ 300.

La formule classique de l'apomorphine comporte tout d'abord la suppression du pont oxydique et la formtaion d'une seconde fonction phénolique voisine de la fonction phénolique normale de la morphine. Dans le langage des chimistes spécialistes des matières colorantes nous pourrions dire que l'apparition d'un nouveau chromophore COH supplémentaire entraîne un élargissement de l'absorption de l'ultra-violet moyen par effet hypsochrome.

Connaissant d'autre part la très grande sensibilité de cet alcaloïde à l'action oxydante de l'oxygène de l'air, mais en milieu alcalin alors qu'elle paraît stable en milieu acide, nous avons cherché à préciser en quelle zone de pH apparaît cette grande sensibilité de l'apomorphine et si elle peut être mise en rapport avec les changements d'état moléculaire.

La figure schématique 5 de la page 38 précise en quelle région de pH se présente les zones d'instabilité de la solution.

L'expérience a été faite de la manière suivante, une solution de concentration 14 10^{-3} molaire présente un commencement de précipitation à pH 5. Comme nous n'avons pas trouvé dans la littérature de documents concernant cette solubilité, nous avons continué les expériences de la manière suivante : quelques centimètres cubes de la solution introduite dans l'appareil à mesure de pH (voir page 17) se trouvent être progressivement chargés par une solution de soude ; on agite, on saisit le moment où la solution présente un léger louche ; on mesure le pH..., on augmente la quantité de soude, ce qui augmente

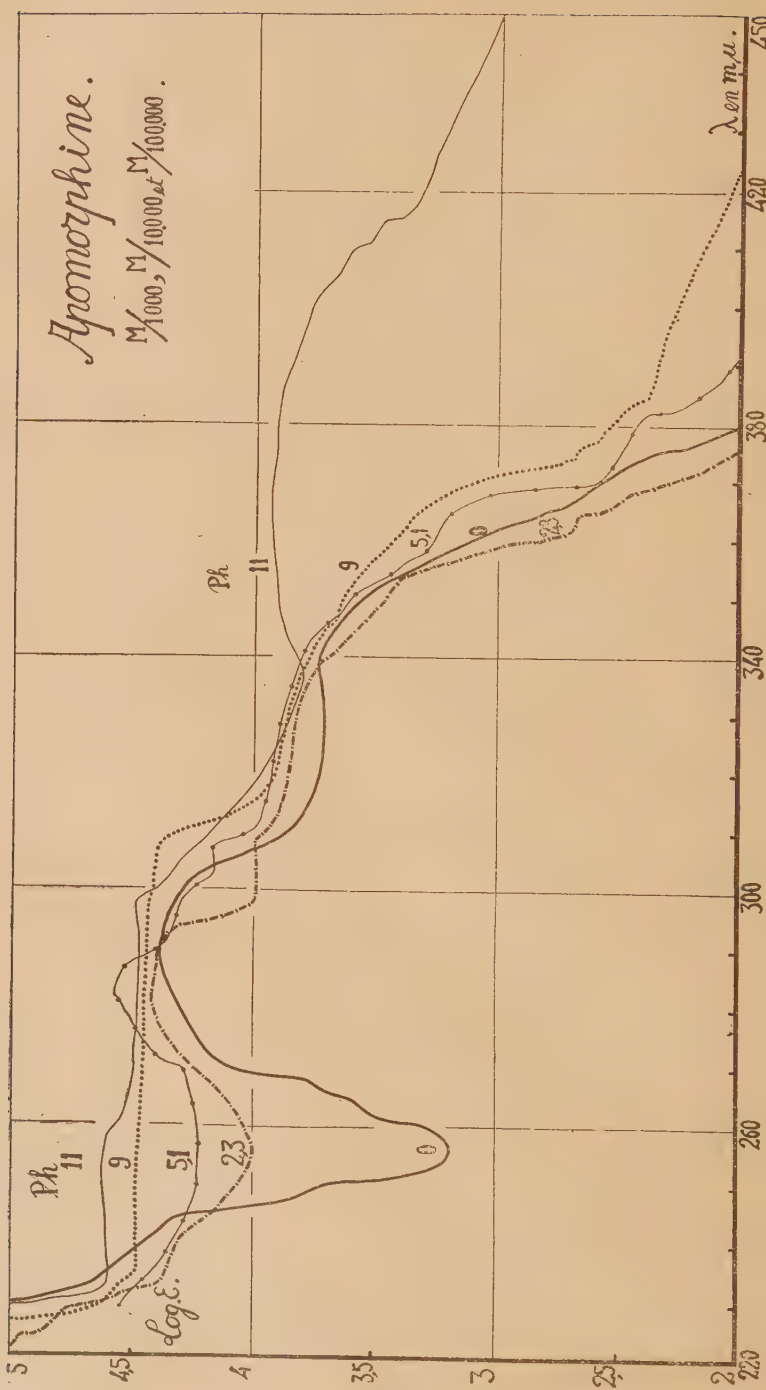

Apomorphine.
M/1000, M/10.000 et M/100.000.
Pk
11
9
51
23
0
log ε.
λ en mμ.
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
220
260
300
340
380
420
450

Fig. 8

le précipité puis celui-ci se redissout, on saisit le moment où il a presque totalement disparu et on mesure de nouveau le pH. Pour la solution 14 10^{-3} molaire, cette redissolution s'est effectuée à pH 12.

En reprenant les expériences avec cette solution diluée au dixième, c'est-à-dire 1,4 10^{-3} molaire, nous avons trouvé le premier louche à pH 6,5 et la redissolution à pH 10,9. Un graphique simple à construire permet de prévoir le minimum de solubilité à pH 9 pour des solutions 10^{-4} molaire. Comme nous avons travaillé avec l'apomorphine avec des solutions allant de M/10.000 à M/100.000, nous n'avons jamais rencontré le domaine de précipitation.

Nous avons conduit les mesures comme d'habitude à partir d'une solution de concentration donnée, nous avons ajouté une certaine quantité de soude pour obtenir à peu près des pH moins acides ou alcalins et répartis régulièrement dans l'échelle des pH dont nous avons mesuré ensuite exactement la valeur par le dispositif à électrode d'antimoine : pH 0 ; 2,3 ; 5,1 ; 9 ; 11.

Le graphique 8 montre qu'aux pH très bas nous retrouvons exactement l'étroite bande de transparence en doigt de gant, à λ 256 déjà observée par Mougenot. Nous avons constaté également un important maximum vers λ 290 qui coincide à peu près à celui de la morphine acide (PH -1) mais au lieu d'observer une descente de la courbe à 320 elle se trouve repoussée très loin jusqu'à λ 380.

Le tracé des graphiques à pH 2,3 ; 5,1 décèle une diminution de cette bande de transparence qui finit par s'atténuer complètement à pH 9, c'est-à-dire au milieu de la zone de précipitation. Il semble que sauf dans une petite région à λ 280, et pour pH 1 il y ait une sorte d'équilibre entre la forme de l'apomorphine stable en solution fortement acide et la forme lors du minimum de stabilité. On constate, en effet, que la zone de transparence s'efface peu à peu au fur et à mesure que le pH augmente.

Quand on franchit la zone de redissolution, c'est-à-dire lorsque l'apomorphine prend la structure que nous pourrions qualifié de l'apomorphinate alcalin, c'est-à-dire lorsque les fonctions phénoliques sont salifiées, nous assistons à un changement radical de l'absorption ; le pied de la bande qui descendait vers 420 se trouve repoussé très loin dans le visible ou apparaissent en outre de nouvelles bandes d'absorption dans le rouge et l'orangé : on sait, en effet, que l'apomorphine oxydée prend une coloration verte très intense et que cette réaction

est irréversible ; l'acidification de la liqueur ne permet plus la décoloration et le retour aux régions habituelles de précipitation.

Il ne s'agit pas seulement ici d'un effet ionique consécutif à la salification des deux fonctions phénoliques mais à une transformation profonde de la molécule qui correspond à un corps qui n'est plus l'apomorphine et c'est pourquoi nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations dans ce domaine.

Il résulte de nos observations qu'en milieu acide et jusqu'au minimum de solubilité à pH 9 l'apomorphine présente un spectre d'absorption qui semble être intermédiaire entre deux formes ; la forme moléculaire en solution fortement acide douée d'une bande de transparence ; la forme moléculaire au minimum de solubilité qui a perdu sa bande transparence.

Il aurait été intéressant de relier ces zones importantes de changement d'état avec les pK caractéristiques de l'apomorphine ; le temps nous a manqué pour réaliser ce travail.

Quand on franchit la zone de précipitation et qu'on redissout l'apomorphine dans une solution alcaline, un phénomène se produit, analogue à celui que nous avons observé pour la morphine : un changement considérable de l'absorption qui s'étale du côté du visible caractérise cette transformation, mais tandis que la morphine douée d'une seule fonction phénolique présentait du côté visible une modification batochrome modérée, ce phénomène se trouve être considérablement exagéré avec l'apomorphine en raison de l'exaltation des propriétés réductrices par suite de la présence de deux fonctions phénoliques que l'on considère en général comme juxtaposées en une région du noyau phénanthrénique.

La grande sensibilité de l'apomorphine aux oxydations particulièrement en milieu alcalin a d'ailleurs conduit plusieurs auteurs à utiliser l'apomorphine comme réactif d'oxydoréduction. Nous n'avons pas entrepris d'établir un rapport entre le RH^2 de la solution et l'absorption ultra-violette car nous n'étions pas outillés pour ce genre de recherches ; nous avons seulement pris la précaution de mettre nos solutions, d'ailleurs faites avec de l'eau distillée bouillie, à l'abri de l'oxydation par l'oxygène de l'air en étudiant l'absorption ultra-violette de la solution contenue dans un petit tube polarimétrique de 2,5 cm de long fermé par des glaces en quartz.

Cinquième Partie

ÉTUDE DE LA CODÉINE

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

La codéine $C^{18}\ H^{21}\ NO^3$, OH^2 est l'un des alcaloïde de l'opium et le plus important après la morphine. Elle fut isolée par Robiquet en 1832.

On peut la préparer aujourd'hui artificiellement par la méthylation de la fonction phénol de la morphine dissout dans l'eau, en faisant réagir soit du chlorure, de l'iodure, du nitrate, du sulfate ou du phosphate de méthyle. On la fait cristalliser dans l'alcool. Il se produit du morphinate de méthyle ou codéine (Grimaux).

On peut aussi méthyler la morphine au moyen du diazométhane $CH^2 \begin{matrix} N \\ \| \\ N \end{matrix}$ d'après le procédé de Pechmann.

Dans l'industrie, on le prépare en méthylant la morphine par le chlorure de triméthyl ammonium.

Voici la documentation tirée de Lebeau et Courtois :

La codéine, en cristallisant dans l'eau ou dans l'éther aqueux, donne des cristaux renfermant une molécule d'eau. Ces cristaux hydratés sont le produit officinal. Elle contient 5,68 % d'eau.

La codéine hydratée se forme en petits prismes dans la benzine ou l'éther anhydré.

La codéine forme de gros cristaux octaédriques du système orthorhombique, incolores, inodores, de saveur amère et efflorescents. Elle est soluble dans 118 parties d'eau froides à 15°, 14 parties d'eau bouil-

lante en passant par l'état incolore huileux, 2 parties d'alcool, 20 parties d'éther éthylique, 1 partie de chloroforme et 14 parties de benzène. Elle est aussi soluble dans l'alcool méthylique, l'acétone et le sulfure de carbone, mais elle est insoluble dans l'éther de pétrole.

La codéine est soluble dans l'ammoniaque officinal, mais au contraire insoluble dans la soude et la potasse. Elle est donc précipitée de sa solution saturée par la soude ou la potasse.

Elle est lévogyre (voir page 60).

La codéine est une base tertiaire monovalente, franchement alcaline au tournesol et qui donne des sels bien cristallisés.

Une solution aqueuse et saturée de codéine permet la précipitation des solutions des sels de certains métaux (cuivre, plomb, fer, etc...) grâce à l'action favorisante d'une alcalinité assez grande.

La pression et l'acide chlorhydrique concentré à 140°-150° la décompose par perte d'une molécule d'eau de constitution de son groupement méthyle en apomorphine et chlorure de méthyle.

L'acide azotique concentré la détruit ; étendu, il donne de la nitrocodéine. L'acide sulfurique la dissout.

En présence du permanganate de potassium dans une solution cétonique, elle donne par oxydation de sa fonction CHOH, un produit à fonction cétonique de formule C^{18} C^{19} NO^3. C'est la codéine.

Ses isomères stéréochimiques : la pseudocodéine, l'isocodéine, sont des éléments secondaires fournis par les réactions précédentes.

La codéine et ses isomères, les codéinones, donnent en présence de l'hydrogène et de catalyseur, les dihydrocodéines isomères et les dihydrocodéinones.

La codéine se déshydrate dans une solution concentrée de chlorure de zinc à 180° en se transformant en apocodéine C^{18} H^{19} NH^2.

Traitée avec le bromure ou le chlorure de phosphore elle donne une bromo ou une chlorocodéine qui se transforme dans l'eau bouillante, en iso, pseudo, allopseudocodéine. L'oxydation de ces produits amène à la codéine et à son isomère, la pseudocodéinone.

Par réduction électrolytique, le chlorocodéine se change en une désoxycodéine phénolique, donc sous l'action de l'hydrogène naissant (sodium + alcool), on a une déshydrodesoxycodéine. Cette dernière est formée de méthylcodéine ou diméthylmorphine. Ces caractères sont tout à fait différents de la morphine.

La codéine n'a pas de propriétés réductrices vis-à-vis du ferrocyanure de potassium ou de l'acide iodique. Le blocage de sa fonction phénol par méthylation ne permet pas à sa solution aqueuse de donner une coloration avec le chlorure ferrique.

En additionnant 2 à 3 cm3 d'acide sulfurique concentré à une solution de codéine de 0 gr. 01 en présence d'une trace de chlorure ferrique, la codéine se colore à chaud en bleu intense.

Une solution sulfurique de codéine portée à 150° puis refroidie et en ajoutant une goutte d'acide azotique, prend une coloration rouge sang, qui caractérise l'apomorphine naissante.

La codéine se dissout dans le réactif de Frœde en donnant une coloration verte qui vire au bleu.

Avec la codéine, l'acide sulfurique formolé prend une coloration bleue-violette.

CHAPITRE II

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

La méthylation de la fonction phénoléique de la morphine transforme complètement les propriétés physico-chimiques et les propriétés pharmacodynamiques de cet alcaloïde.

Nous en avons la preuve immédiate dans la solubilité qui ne dépend plus du tout du pH et ne présente nulle part la zone de précipitation. Il semble donc que cette propriété importante, puisqu'elle conditionne la stabilité des solutions aqueuses de la morphine et de tous les corps qui lui sont apparentés avec conservation de ce même caractère phénolique, n'est plus gênante dans le cas présent et nous allons voir qu'en effet la courbe d'absorption de la codéine conserve à peu de chose près les mêmes caractères tout le long de l'échelle des pH.

La masse moléculaire de la codéine étant de 312,2 nous avons pesé 31,2 mg qui dissout dans 100 cc de solution nous ont donné la solution millimolaire. A partir de celle-ci, nous avons fait des solutions de caractères assez différents que nous avons étudiés au moyen de cuves de 1 et de 10 cm d'épaisseur. Les solutions chargées de quelques gouttes de lessive de soude ou d'acide chlorhydrique concentré nous ont fourni des pH moyens, la solution directe étant de pH 6,1. Pour les valeurs extrêmes, pH 0 et pH 14, nous avons utilisé la solution d'acide chlorhydrique normal et de soude normale.

La figure 9 représente les variations de la courbe de l'absorption de la codéine.

La courbe d'absorption de la codéine à pH 6,1 ressemble beaucoup à celle de la morphine à pH 3,18, la forme générale subsiste d'un bout à l'autre de l'échelle des pH avec, naturellement, certaines modifications. Mais la disparition de la fonction phénolique, de même qu'elle fait disparaître la zone de précipitation, ne permet plus à la molécule de prendre l'aspect si curieux des morphinates.

Les modifications du pH entraînent cependant des déplacements importants parmi les constituants de l'absorption ; si l'on compare les

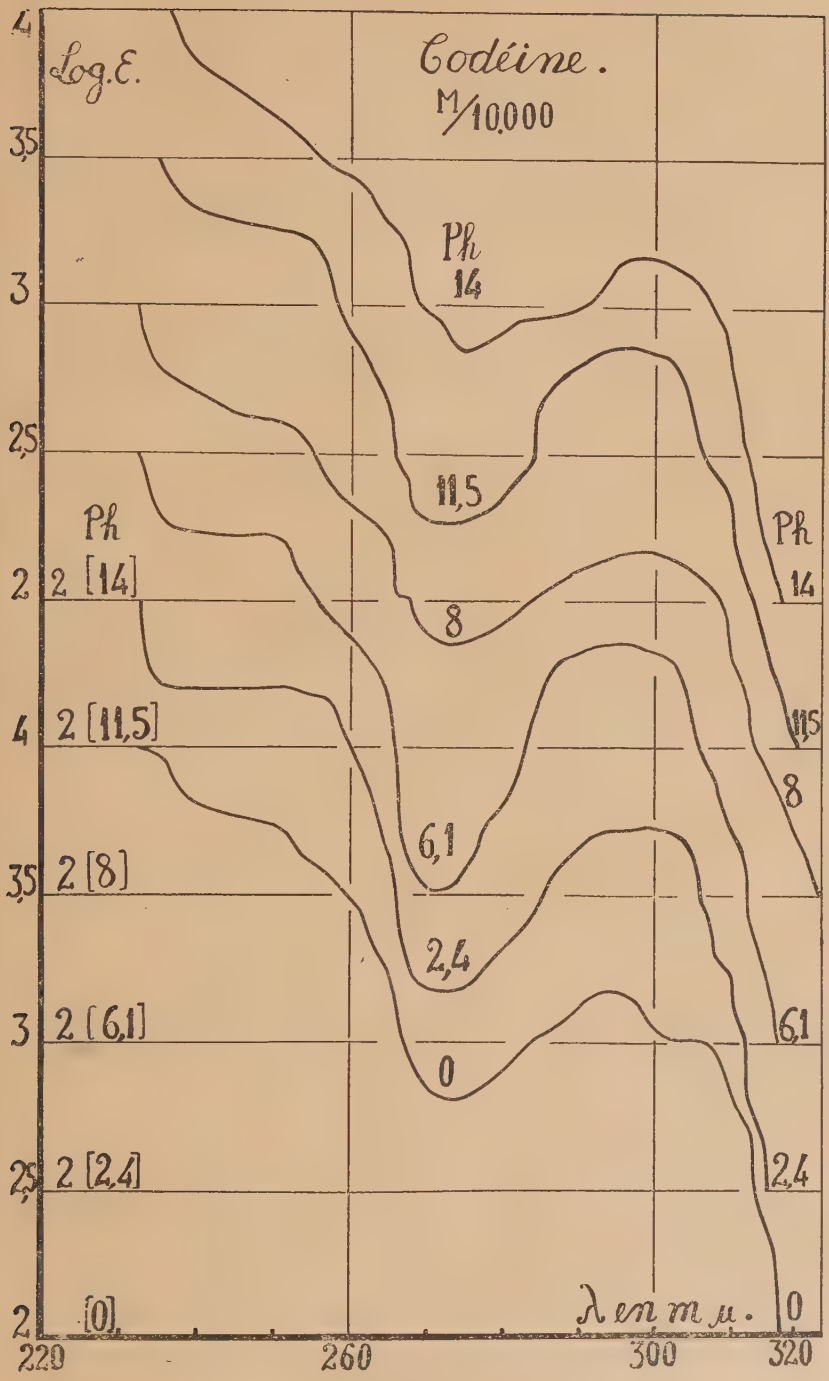

Log.E.
Codéine.
M/10.000
Ph 14
11,5
8
6,1
2,4
0
Ph 2 [14]
2 [11,5]
2 [8]
2 [6,1]
2 [2,4]
[0]
Ph 14
11,5
8
6,1
2,4
0
λ en mμ.
4
3,5
3
2,5
2
4
3,5
3
2,5
2
220
260
300
320

Fig. 9

courbes d'absorption à pH 0 et pH 14, on constate qu'un des constituants à 295 garde sensiblement la même place alors que l'autre constituant à pH 310 produisant un important épaulement de la courbe, a changé de place.

Les faits sont encore plus nets en ce qui concerne les constituants d'absorption vers λ 250 qui garde une place à peu près fixe de pH 2 à pH 11 mais dont la valeur diminue considérablement aux pH extrêmes.

Enfin, le sommet de l'absorption centré sur λ 295 change considérablement de forme autant par déplacement que par augmentation ou diminution du coefficient d'absorption.

Ne connaissant pas les propriétés physico-chimiques de la codéine aussi à fond que celles de la morphine, il ne nous a pas été possible de discuter l'attribution des diverses bandes aux formes moléculaires possibles de l'alcaloïde en solution. Ce sujet fera l'objet d'études ultérieures.

La caractéristique de l'absorption ultra-violette de la codéine est donc une très grande stabilité moléculaire qui ne laisse apparaître nulle part d'absorption sélective tout au plus peut-on prétendre à de faibles déformations, soit du noyau, soit des groupements chromophores que contient la molécule sous l'influence du pH.

Ajoutons que le tracé publié par Mougenot dans sa thèse, sans indication de pH et où il nous est permis de penser que sa solution de même concentration que la nôtre avait un pH voisin de 6, présente un coude important vers λ 250 comme nous l'avons nous-même observé et vers γ 280 une série de bandes à structure fine que le dispositif expérimental dont nous nous servons ne nous a pas permis de trouver. Ces bandes à structure fine et dans la même région de pH ont été signalées par Mougenot également dans la morphine mais absentes dans l'apomorphine.

Sixième Partie

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE

CHAPITRE PREMIER

DOCUMENTATION GÉNÉRALE

Dans la sixième partie, nous allons étudier les variations du pouvoir rotatoire des quatre alcaloïdes en fonction du pH. Voici ce que nous avons trouvé dans la littérature.

Morphine. — Son pouvoir rotatoire spécifique déterminé à 15° sur une solution aqueuse chlorhydrique contenent p grammes pour cent centimètres cubes est : $[\alpha]_D = (-124 - 2p)$

$[\alpha]_D = -122$ (solution chlorhydrique à 1 % (22).

Le Codex 1937 a indiqué le pouvoir rotatoire spécifique d'une solution d'un pour cent de morphine base dans l'alcool absolu, les chiffres suivants :

$[\alpha]_D = -134°9$ } raie du sodium.
$[\alpha]_J = -142°4$ } raies du mercure.
$[\alpha]_V = -162°$ }

et pour le chlorhydrate dans une solution aqueuse à 2 % à 18° dans un tube de deux décimètres, les résultats suivants :

$[\alpha]_D = -98°4$ } raie du sodium.
$[\alpha]_J = -106°6$ } raies du mercure.
$[\alpha]_V = -119°8$ }

Hesse (21) a obtenu les résultats suivants :

par le chlorhydrate $[\alpha]_D = -100,67 + 1,14\ C$

par le sulfate $[\alpha]_D = -100,47 + 0,96\ C$

N. B. : C = 1 à 4.

Emde a trouvé pour le chlorhydrate de morphine à 18° et à la concentration c = 1,2752 la valeur $[\alpha]_D = -97°9$.

Ces nombres sont assez variables d'un auteur à l'autre ; ceci est dû sans doute à la difficulté d'avoir un chlorhydrate tout à fait exempt de base. Rappelons que nos mesures pour la morphine sont faites en employant un tube polarimétrique de 2 mètres de long. Les sources lumineuses sont une lampe à vapeur de sodium et une lampe à vapeur de mercure.

Notre travail se résume dans les tableaux ci-contre selon la variation de pH.

MORPHINE

λ	pH 1,10			1,72		6,88			14	
	λ^2	$[\alpha]$	$^1/\alpha 10^3$	$[\alpha]$	$^1/\alpha 10^3$	$[\alpha]$	$^1/\alpha 10^3$		$[\alpha]$	$^1/\alpha 10^3$
0,589	0,346			-111,2	9,0	-108,5	9,2			
0,578	0,334	-116,2	8,6	-115,7	8,65	-111,5	8,96		-97	10,3
0,546	0,298	-131,2	7,6	-127,0	7,88	-125	8,0		-109	9,16
0,436	0,190	-218,7	4,57	-209,1	4,79	-209,5	4,8			

pH	$[\alpha]$		
	578	546	436
1,30	-114,7	-126,5	-209,15
2,74	-111	-122,5	-204
14,8		-105	

TABLEAU 1

Pour lire ce tableau, il faut considérer tout d'abord les colonnes $[\alpha]$ et pH. Celles qui contiennent d'autres chiffres seront utilisées ultérieurement.

C'est d'après ces chiffres que nous avons établi le graphique général.

Oxydimorphine. — Nous avons employé pour nos mesures un tube de 2 décimètres de longueur avec une solution de concentration : 1 %.

HESSE avait obtenu une rotation spécifique de - 198°8 en solution fortement alcaline. Son pouvoir rotatoire spécifique dépend de l'alcalinité de la solution examinée. Selon BOUGAULT, et aussi d'après le résultat de notre travail, son pouvoir rotatoire spécifique diminue d'abord en passant par un minimum et croît de nouveau en augmentant l'alcalinité.

Nous joindrons ci-contre, aux autres mesures, les rotations selon les variations du pH.

OXYDIMORPHINE

λ	pH 2,34			1,92		4,24		11,12		12,08	
	λ^2	[α]	$^1/\alpha 10^3$	[α]	$^1/\alpha 10^3$	[α]	$^1/\alpha 10^3$	[α]	$^1/\alpha 10^3$	[α]	$^1/\alpha 10^3$
0,578	0,334	-138	7,24	-154	6,50	-178	5,6	-256	3,91	-230	4,35
0,546	0,298	-167	6,50	-160	6,25	-204	4,9	-280	3,56	-260	3,85
0,436	0,190	-318	3,14	-326	3,07	-360	2,78	-450	2,22	-260	3,85

Tableau 2

Apomorphine. — Nous avons employé un tube polarimétrique de 1 mètre de long et une concentration de 2 pour mille dans l'eau distillée bouillie et refroidie.

Le Codex de 1937 n'a indiqué aucune constante.

La Pharmacopée Suisse de 1934 a enregistré pour une concentration de 0 gr. 3 de chlorhydrate d'apomorphine dans 20 cm3 d'eau distillée par une goutte d'acide chlorhydrique dilué, le résultat suivant :

$$=\text{ de } -46°6 \text{ à } -50°$$

Emde a donné la valeur $[\alpha]_D = -149°$ pour une solution de chlorhydrate d'apomorphine pour concentration 1,5314 % à 20°.

APOMORPHINE

λ	λ^2	pH 2,58 et 2,72		2,8		3,46	
		[α]	$^1/\alpha 10^3$	[α]	$^1/\alpha 10^3$	[α]	$^1/\alpha 10$
0,578	0,334	-125	8,0	-127	7,87	-130	7,70
0,546	0,298	-137	7,3	-142	7,05	-143	6,75
0,436	0,190	-203	4,92	-208	4,80	-213	4,70

Tableau 3

Notre tableau indique seulement le résultat obtenu en employant les réactifs acides, car la moindre quantité de solution de soude très diluée donne déjà une teinte jaune qui verdit rapidement et rend les mesures impossibles.

Nous avons aussi essayé de diminuer la concentration et d'employer une goutte de soude N/100, mais malheureusement la rotation devient si faible que les mesures sont trop incertaines.

Codéine. — Le Codex 1937 a donné les résultats suivants avec une solution alcoolique à 2 pour mille.

$[\alpha]_D = -135°$ } raie du sodium.
$[\alpha]_J = -142°25$ } raies du mercure.
$[\alpha]_V = -161°25$ }

Le Codex 1920, pour la même concentration en employant une solution dans l'alcool à 97°, donnait la valeur $[\alpha]_D = -135°8$.

Emde a proposé pour le chlorhydrate de codéine en solution à 18° de concentration C = 2,127, la valeur $[\alpha]_D = -107°5$.

En employant un tube d'un mètre de long avec une concentration 2 °/₀₀ nous avons obtenu les résultats transcrits dans le tableau :

CODÉINE

λ	λ²	pH 1,4 à 2,9		3,1		7,35		8,5	
		[α]	$^1/_{\alpha}10^3$	[α]	$^1/_{\alpha}10^3$	[α]	$^1/_{\alpha}10$	[α]	$^1/_{\alpha}10^3$
0,578	0,334	-131,5	7,7	-137,4	7,28	-142,5	7,02	-143,8	6,95
0,546	0,298	-151	6,62	-158,3	6,31	-161,7	6,19	-166,5	6,0
0,436	0,190	-271,7	3,69	-296,5	3,37	-301	3,32	-308,5	3,24

9,9		11,5		13,3		14	
[α]	$^1/_{\alpha}10^3$	[α]	$^1/_{\alpha}10^3$	[α]	$^1/_{\alpha}10^3$	[α]	$^1/_{\alpha}10^3$
-147,5	6,78	-153,2	6,51	-151,8	6,6	-150,5	6,65
-171,85	5,82	-173,8	5,75	-172,5	5,8	-171,5	5,83
-322,85	3,09	-321	3,12	-312,8	3,18	-308,5	3,24

Tableau 4

CHAPITRE II

COURBES DU POUVOIR ROTATOIRE

Nous avons exprimé les valeurs du pouvoir rotatoire de ces alcaloïdes en fonction du pH. Si pour certains d'entre eux comme la codéine et l'oxydimorphine, les mesures étaient aisées, pour d'autres comme la morphine et surtout l'apomorphine, les mesures deviennent difficiles et presqu'impossibles au pH alcalin.

Les variations ne sont pas très importantes dans d'assez larges domaines de pH ce qui implique l'existence comme nous l'avons dit précédemment de carbones assymétriques fortement liés dans la molécule et faisant partie des noyaux. Leur déformabilité est ainsi considérablement diminuée et leur sensibilité aux variations du pH relativement très faibles.

L'importante transformation imposée aux molécules par le passage dans ce que nous avons appelé précédemment la forme alcaline, modifie la valeur absolue du pouvoir rotatoire spécifique et en outre par un changement d'allure quand le pH varie, mais étant donné que la mesure du pouvoir rotatoire ne peut se faire qu'avec des solutions assez concentrées, pour lesquelles les zones de précipitation ne peuvent être évitées et comme d'autre part les pK de ces molécules sont placés dans ces zones même de précipitation, il ne nous est pas possible d'établir un rapport entre les variations du pouvoir rotatoire et le pH sous la forme de courbes qui rappellent par leurs inflexions les courbes de saturation.

Les tableaux 1 à 4 représentent les résultats que nous avons obtenus en étudiant comment varie le pouvoir rotatoire d'une solution à 2 % quand on ajoute peu à peu soit un alcali soit un acide.

Les alcaloïdes étant sensibles à l'action oxydante de l'air, nous avons évité par l'emploi du tube polarimétrique à ampoule latérale, les oxydations qui ne peuvent manquer de se produire quand l'air traverse bulle à bulle une solution en train de s'écouler.

Le graphique 10 nous montre de part et d'autre de la zone de préci-

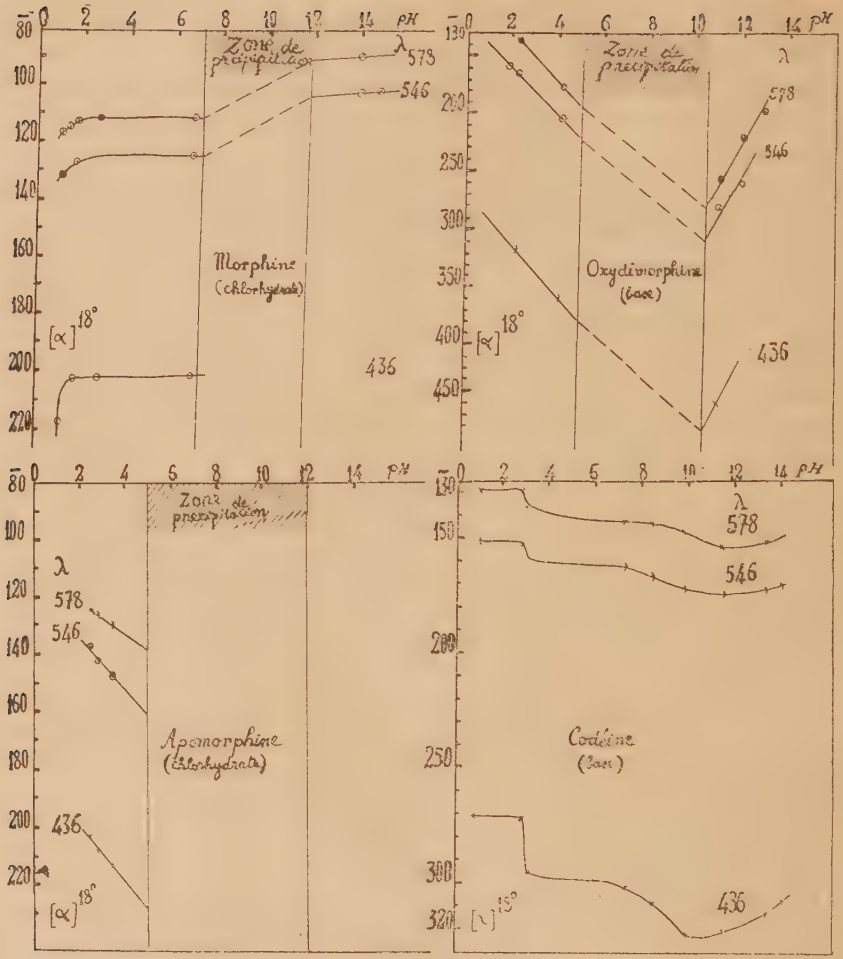


Fig. 10

pitation indiquée en hachure comment le pH de la morphine, variant de 0 à 2 le pouvoir rotatoire, diminue en valeur absolue puis reste constant de pH 2 jusqu'à la précipitation à pH 7.

Si l'on veut tirer quelques renseignements de la courbe d'absorption ultra-violette on constate qu'au pH inférieur à 3,18, un important épaulement vers λ 250 se trouve avoir presque complétement disparu ; ceci est particulièrement net sur la courbe d'absorption à pH - 1. Une fois l'épaulement à λ 250 fixé les variations en fonction du pH restent très faibles.

Si nous nous transportons maintenant dans la zone alcaline des morphinates nous constatons tout d'abord que les mesures sont limitées

au jaune et au vert. La radiation violette ne peut pas traverser un tube de 1 mètre de longueur, la solution de morphinate étant nettement jaune ; ceci s'accorde très bien avec la transformation de la courbe d'absorption (page 48) dont le pied se trouve être transporté considérablement vers le visible. Les mesures du pouvoir rotatoire accusent finalement un écart considérable du pouvoir rotatoire spécifique pour la raie 546 du mercure passant de - 125° à - 105°.

C'est à cette propriété que nous attribuons les importants écarts que l'on constate dans la littérature entre les valeurs du pouvoir rotatoire donné par les auteurs.

Une mesure correcte du pouvoir rotatoire spécifique du chlorhydrate de morphine doit donc se faire entre pH 2 et pH 7. Le pH d'une solution faite directement avec le chlorhydrate de morphine sans addition de réactif étant 2,74 du fait de l'hydrolyse de ce sel, se trouve donc à l'extrémité de cette région de pouvoir rotatoire constant où il semble que la solution soit mal tamponnée et qu'il ne soit pas très aisé de fixer son pH du côté des valeurs alcalines ; nos observations permettent donc de penser que la mesure du pouvoir rotatoire dans l'alcool absolu comme le Codex 1937 le prescrit, permet de faire des déterminations plus sures que dans l'eau. L'ancien Codex, qui prescrivait l'addition d'acide chlorhydrique pour cette mesure, risquait d'introduire une cause d'erreur du fait de l'arrondi de la courbe que nous avons observée.

L'oxydimorphine offre des pouvoirs rotatoires fort différents en solution acide et en solution alcaline, le pouvoir rotatoire augmentant en valeur absolue quand le pH s'élève du côté acide et diminuant au contraire quand le pH s'élève du côté alcalin. Les variations sont tellement importantes de part et d'autre qu'il nous paraît difficile de fonder sur une mesure de pouvoir rotatoire sans mesure de pH, un essai de contrôle de l'oxydimorphine ; il faudra, au contraire, s'astreindre à une mesure très soignés du pH.

Dans la thèse de Drevon (16), nous avons trouvé les indications concernant le pouvoir rotatoire ; Hesse avait trouvé, en solution fortement alcaline, la valeur - 198°86 en plein accord avec nos mesures. Nous avons retrouvé également la croissance du pouvoir rotatoire avec l'augmentation de l'alcalinité observée par Bougault, mais nous n'avons pas trouvé la diminution et le minimum accusés par cet auteur.

Pour l'amorphine, les mesures en milieu alcalin avec notre dispositif expérimental sont impossibles en raison de la coloration vert foncé que

prend la solution et qui exclut la possibilité des mesures. Nous avons tenté de tourner la difficulté avec une solution très diluée où les mesures étaient alors possibles mais manquaient tellement de précision qu'il ne nous a pas été possible d'en tenir compte.

Comme pour l'oxydimorphine, le pouvoir rotatoire augmente en valeur absolue à peu près dans les mêmes proportions au fur et à mesure que l'acidité diminue.

Le pouvoir rotatoire de la codéine varie peu en fonction du pH. Il décèle cependant deux zones de variations : l'une de variation brusque à pH 3, l'autre de variation lente vers pH 9 et vers pH 13.

Des contrôles de la quantité de la codéine d'après la mesure du pouvoir rotatoire peuvent donc se faire dans la région moyenne du pH vers la neutralité car on se trouve là dans une région de faible variation.

Le pH de la solution initiale de codéine à 2 % étant dans une région d'assez notable variation, il serait préférable, à notre avis, de transporter les mesures dans une zone d'acidité nette en dissolvant la codéine dans l'acide chlorhydrique normal ou décinormal.

CHAPITRE III

CONSTANTE D'ABSORPTION

Selon la théorie classique de DRUDE, le pouvoir rotatoire est sous la dépendance d'une absorption appartenant à l'ultra-violet en entrant dans la formule :

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda_o^2}$$

Nous avons étudié, par la technique de LOWRY, les variations de la constante λ_o en fonction du pH.

Les tableaux 1 à 4 et le graphique 11 expriment les résultats de nos mesures de ces calculs :

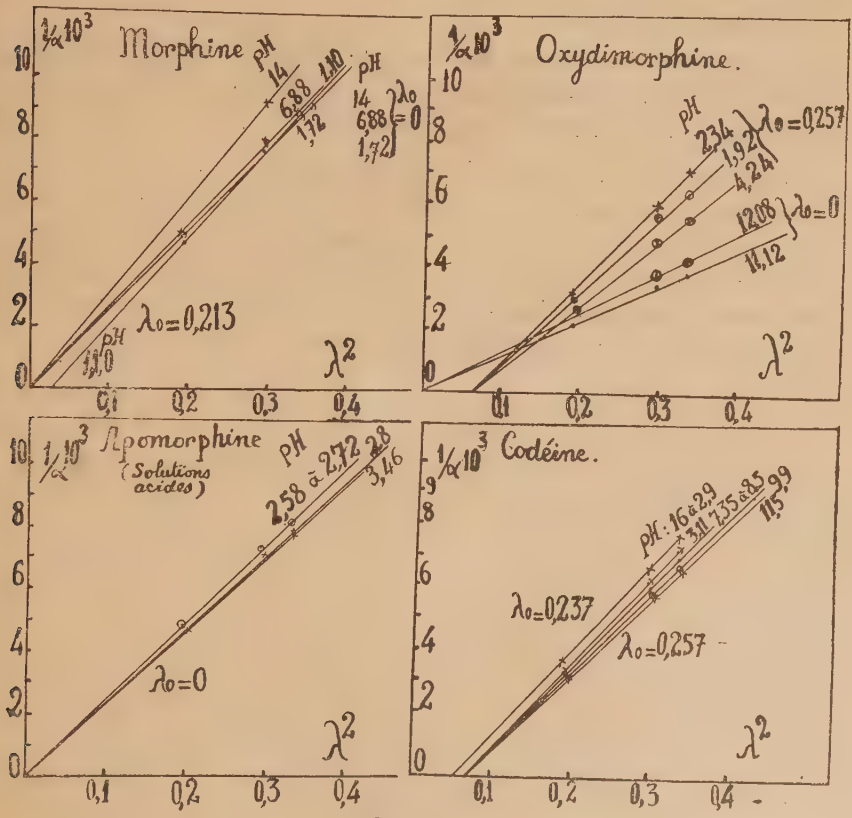


FIG. 11

En ce qui concerne la morphine pour des solutions nettement acides, nous trouvons une constante λ_o égale à 0,213 mμ repoussées, par conséquent, dans un ultra-violet éloigné en dehors des limites normales d'emploi de notre montage.

Pour les solutions acides jusqu'à la neutralité et pour les morphinates la constante λ_o est nulle, ce qui se produit parfois dans le cas des molécules à structure très compliquée.

L'oxydimorphine présente dans le domaine acide et jusqu'à une faibel alcalinité (pH 8,34) une constante d'absorption λ_o égale à 0,257, alors que pour les solutions fortement alcalines λ_o est nulle.

Nous avons obtenu également $\lambda_o = 0$ pour l'apomorphine dans des solutions acides. Enfin, la codéine a donné les deux valeurs 0,237 pour la zone acide jusqu'à 2,9 et 0,257 pour tout le reste de nos observations, exactement le même nombre que l'oxydimorphine. Il reste à savoir ce que représente cette longueur d'onde 0,257 dans le graphique de l'absorption ultra-violette.

Les courbes d'absorption de l'oxydimorphine et surtout celles de la codéine présentent les unes et les autres un épaulement à $\lambda = 257$, particulièrement important à pH 2,4 et 11,5.

Nous avons donc retrouvé dans l'absorption ultra-violette la longueur d'onde caractéristique de la bande responsable du pouvoir rotatoire. Ce renseignement nous permettrait donc d'attribuer l'ensemble de la courbe descendante au noyau du phénanthrène, car les carbones asymétriqus de ces alcaloïdes appartiennent aux noyaux, ce qui explique leur relativement grande fixité pour le pouvoir rotatoire.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les absorptions ultra-violette et le pouvoir rotatoire de quatre alcaloïdes en fonction du pH : la morphine, l'oxydimorphine, l'apomorphine et la codéine.

Notre travail met en lumière plusieurs points intéressants :

Les variations de l'absorption ultra-violette avec le pH n'étaient pas connues ; nous avons montré que malgré la rigidité du noyau phénanthrène et peut-être à cause des déformations du pont azoté, ces alcaloïdes présentent des variations peu nombreuses mais typiques.

La morphine présente deux formes toutes différentes de l'absorption ; dans la forme salifiée, on observe une bande bien détachée, elle disparait totalement dans la forme alcaline. Nous en concluons que la structure moléculaire des sels de morphine diffère de celle des morphinates.

Nous avons étudié ensuite l'oxydimorphine assez peu sensible aux variations du pH. Or, cette substance, en milieu acide ou neutre, a un spectre très voisin de celui des morphinates. On comprend ainsi que le passage de la morphine en oxydimorphine est facilité par l'alcalinisation du milieu, c'est ce que l'on constate en effet dans les méthodes de préparation.

La transformation est encore possible en milieu acide mais avec des mauvais rendements dans la pratique. Partant de ce fait que la forme salifiée de la morphine diffère nettement de la forme morphinate et oxydimorphine, nous avons cherché à suivre la transformation : l'acide azotique produit en un quart d'heure une transformation partielle ; l'eau oxygénée la produit totalement au bout d'une heure.

L'apomorphine présente deux formes différentes, l'une en solution très acide, avec une zone de transparence étroite, l'autre au voisinage de la précipitation. Il semble que les zones intermédiaires soient des équilibres entre ces deux formes.

L'apomorphine alcaline a une absorption très allongée vers le visible.

La codéine possède une molécule rigide, peu déformable. On peut observer de faibles variations dans les constituants de la bande d'absorption.

Ce travail se termine sur des mesures de pouvoir rotatoire : nous avons déterminé par la formule de DRUDE la constante de dispersion ; pour plusieurs cas, nous avons trouvé une bande à $\lambda_0 = 257$ mμ.

Nous pensons avoir, par ces mesures, complété utilement nos connaissances sur les propriétés physico-chimiques de la morphine et de ses dérivés les plus importants.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(1) Doss-Kidwany. — Thèse Pharmacie, Strasbourg, 1939.

(2) Vlès et Vellinger. — Notes préliminaires sur l'électrode d'antimoine. I. Les propriétés fondamentales. *Arch. Phys. Biol.*, vol. VI, N° 1, p. 38, 1927.

(3) Gex. — *Arch. Phys. Biol.*, 1931, p. 108.

(4) Koeffler L., Koeffler A. — *Arch. Pharm. Ber., D. Pharm.* 1933, 387, 392.

(5) Baggesgaard, Ramussen H et Reimers F. — *Arch. de Pharm.*, 1935, 273, 123, 139.

(6) Denigès. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1900, p. 353.

(7) Bougault. — Oxydation de la morphine par le suc de *Russula Delica. Journ. Ph. et Chim.*, 1902, t. II, p. 49.

(8) Kolthoff. — *Biochem Zeitsch*, 1925, p. 324.

(9) Mougenot. — Thèse Pharmacie Nancy, 1928.

(10) Pelletier et Thiboumery. — *Journal Pharm. et Chimie*, 2e Série, t. XXI, 1835, p. 267.

(11) Schutzemberger. — *Bull. Soc. Chimie*, 2e Série, t. XXI, 1865, p. 276.

(12) Polstorff. — *Ber d. d. Chim. grec.*, t. XIII, 1880, p. 86.

(13) Donath. — Contribution à l'étude de déhydromorphine. *Journ. F. parkt. Chem.*, 1886, t. XXXIII, p. 559.

(14) Bertrand et Mayer. — *Ann. Chim.*, 1909, t. XVII, p. 501.

(15) Lamal. — Contribution à l'histoire chimique et physique de la morphine. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 1888, p. 639.

(16) Drevon. — Thèse Pharmacien Supérieur, Lyon, 1931.

(17) Le Quang Phu. — Thèse Pharmacie, Strasbourg, 1940.

(18) Grimbert et Leclère. — *J. P. C.*, t. II, p. 23, 1915.

(19) Kraut (W.). — *Apotheker Zeit*, Berlin, 1912, 13, p. 124.

(20) Szebelledy L. et Sir K. — *Z. anal. Chim.*, 1937, 108, 81, 85.

(21) Hesse. — Faits pour servir à l'histoire de la pseudomorphine. *Ann. Chem. und Ph.*, t. CXLI, p. 287.

(22) Pharmacie chimique de A. Lespagnol, p. 630, 1915, Vigot, éditeur.

Vu :
Clermont-Ferrand, le 10 Juin 1942.
Le Président du Jury,
Ch. LAPP.

Vu et Approuvé :
Clermont-Ferrand, le 10 Juin 1942.
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
A. SARTORY.

Vu et Permis d'Imprimer :
Clermont-Ferrand, le 12 Juin 1942.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
A. DANJON.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.

PREMIÈRE PARTIE

DESCRIPTION DE L'APPAREILLAGE

CHAPITRE I — Mesure de l'absorption ultra-violette 13
CHAPITRE II — Mesure des pH des solutions 17
CHAPITRE III — Mesure de l'activité optique 19

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DE LA MORPHINE

CHAPITRE I — Propriétés moléculaires générales 23
CHAPITRE II — Propriétés physico-chimiques et absorption ultra-violette 27
CHAPITRE III — Trace des graphiques 29

TROISIÈME PARTIE

ETUDE DE L'OXYDIMORPHINE

CHAPITRE I — Propriétés générales. Préparation 33
CHAPITRE II — Techniques de préparation 35
CHAPITRE III — Graphiques 37
CHAPITRE IV — Oxydation de la morphine 41

QUATRIÈME PARTIE

ETUDE DE L'APOMORPHINE

CHAPITRE I — Propriétés générales 45
CHAPITRE II — Absorption ultra-violette et résultats 47

CINQUIÈME PARTIE

ETUDE DE LA CODÉINE

CHAPITRE I — Propriétés générales 51
CHAPITRE II — Absorption ultra-violette et résultats 54

SIXIÈME PARTIE

POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE

CHAPITRE I — Documentation générale 57
CHAPITRE II — Courbes du pouvoir rotatoire 61
CHAPITRE III — Constante d'absorption 65

CONCLUSIONS 67

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 69